

„Stellenwert der nicht-kurativen Magenresektion beim  
fortgeschrittenen Magenkarzinom“

Dissertation

zur Erlangung des doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Janine Probst

geboren am 06.05.1983 in Köln

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. habil. Utz Settmacher  
(Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Jena)
2. Prof. Dr. med. habil. Andreas Stallmach  
(Klinik für Innere Medizin II, Jena)
3. Prof. Dr. med. habil. Thomas Manger  
(SRH Wald-Klinikum Gera gGmbH, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie,  
Gera)

Tag der öffentlichen Verteidigung: 14.08.2012

## *Abkürzungsverzeichnis*

---

APC	Argonplasmakoagulation
APC-Gen	„Adenomatous Polyposis Coli“-Gen
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BSC	Supportivtherapie
CA19-9	Kohlenhydrat-Antigen19-9
CA72-4	Kohlenhydrat-Antigen72-4
CagA	Zytotoxin-assoziiertes Antigen A
CEA	Karzinomembryonales Antigen
CTCs	Circulating Tumor Cells
DCF	Docetaxel Cisplatin 5-Fluorouracil
DCS	Doxetaxel Cisplatin S-1
ECF	Epirubicin Cisplatin 5-Fluorouracil
EKG	Elektrokardiogramm
ELF	Etoposid Folinsäure 5-Fluorouracil
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
EOX	Epirubicin Oxaliplatin Capecitabin
EUS	Endoluminaler Ultraschall
FFCD	Foundation Française de Cancérologie Digestive
FLO	Folinsäure 5-Fluorouracil Oxaliplatin
FLP (=PLF)	Folinsäure 5-Fluorouracil Cisplatin
FOLFIRI	Irinotecan Folinsäure 5-Fluorouracil
FOLFOX	Oxaliplatin Folinsäure 5-Fluorouracil
5-FU	5-Fluorouracil
FUFIRI	Irinotecan Folinsäure 5-Fluorouracil
HEP	Leber
HIPEC	Intraperitoneale Chemotherapie
HNPCC	Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom
IARC	International Agency for Research on Cancer
i.v.	intravenös
LAD	Lymphadenektomie
LUS	Laparoskopischer Ultraschall
LYM	Lymphknoten

MAGIC	Medical research council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy
NCBI	National Center for Biotechnology Information
n.k.	nicht klassifiziert
n.s.	nicht signifikant
ÖGD	Ösophagogastrroduodenoskopie
OP	Operation
PER	Peritoneum
p.o.	peroral
PUL	Lunge
S-1	Orales Fluoropyrimidin
Sig.	Signifikanz
sig.	signifikant
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Statistikprogramm)
TNM	Tumor, Nodi, Metastase
UICC	Union International Contre le Cancer
ÜLZ	Überlebenszeit
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

## *Inhaltsverzeichnis*

---

Zusammenfassung

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Magenkarzinom	
1.1.1.	Definition	
1.1.2.	Epidemiologie und Ätiologie	
1.1.3.	Lokalisation und Metastasierungsverhalten	
1.1.4.	Klassifikation und Stadieneinteilung	
1.1.5.	Klinik und Diagnostik	
1.1.6.	Stadiengerechte Therapiestrategien	
1.1.6.1.	Chirurgische Therapiestrategien	
1.1.6.2.	Systemische Therapiestrategien	
1.1.6.3.	Multimodale Behandlungskonzepte	
1.1.7.	Postoperative Komplikationen	
1.1.8.	Prognose und Nachsorge	
2.	Ziele der Arbeit.....	25
3.	Patienten und Methoden.....	26
3.1.	Patientenkollektiv	
3.2.	Datendokumentation	
3.3.	Statistische Auswertung	
3.4.	Daten internationaler Studien	
4.	Ergebnisse.....	29

4.1.	Patientencharakteristika	
4.2.	Tumorcharakteristika	
4.3.	Operative Charakteristika	
4.4.	Auswertung der multimodalen Behandlungsstrategien	
4.5.	Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier	
4.5.1.	Überlebenszeitanalyse der Patienten der Studiengruppe	
4.5.2.	Überlebenszeitanalyse der Patienten der Vergleichsgruppe	
4.5.3.	Vergleich der Überlebenszeiten zwischen den Patienten der Studien- und der Vergleichsgruppe	
4.5.4.	Univariate Analyse der Prognosefaktoren der Studiengruppe	
4.6.	Datenanalyse internationaler Studien	
5.	Diskussion.....	64
5.1.	Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit	
5.1.1.	Diskussion der patientenbezogenen Daten	
5.1.2.	Diskussion der tumorbezogenen Daten	
5.1.3.	Diskussion der operativen Daten	
5.1.4.	Diskussion des postoperativen Verlaufs und der Komplikationen	
5.1.5.	Diskussion der multimodalen Behandlungsstrategien	
5.1.6.	Diskussion der Überlebenszeiten	
5.2.	Diskussion der Daten internationaler Studien	
6.	Schlussfolgerung und Ausblick .....	82
7.	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	84

Übersicht Patientendaten und Überlebenstabellen

Danksagung

Ehrenwörtliche Erklärung

Wir sind nicht nur verantwortlich  
für das, was wir tun,  
sondern auch für das,  
was wir nicht tun.

*Voltaire*



## *Zusammenfassung*

---

### Hintergrund:

Die Gesamtprognose der an einem Magenkarzinom erkrankten Patienten hat in den letzten Jahren trotz erheblicher Fortschritte in der Diagnostik und des klinischen Managements nur eine unzureichende Verbesserung erfahren. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben beträgt im Stadium IV weniger als 5%. Bei der Mehrheit der in Mitteleuropa an einem Magenkarzinom behandelten Patienten entsteht im Verlauf der Erkrankung eine nicht-kurative Situation; selbst mit den neuen Kombinationschemotherapien ist nur im Ausnahmefall ein Langzeitüberleben zu erreichen.

In 50% aller nicht resezierten Magenkarzinome treten schwerwiegende tumorassoziierte Komplikationen auf, fast immer sind invasive Behandlungsverfahren erforderlich. Häufig versagen diese Behandlungsverfahren, so dass palliative Operationen erforderlich werden, die als Notfalleingriffe oft mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden sind.

Ein elektiver Eingriff mit nicht-kurativem Hintergrund, also vor dem Auftreten schwerwiegender Komplikationen und zu einem hinsichtlich des Allgemeinzustandes günstigerem Zeitpunkt wird in der Literatur nach wie vor kontrovers diskutiert. Chirurgische Eingriffe unter nicht-kurativer Intention sind traditionellerweise der Behandlung therapierefraktärer, vitaler Tumorkomplikationen vorbehalten.

Ziel dieser Arbeit war es, den Stellenwert einer nicht-kurativen Magenresektion beim fortgeschrittenen Magenkarzinom anhand des eigenen Patientenkollektivs unter Berücksichtigung der Morbidität, Mortalität und Lebenszeitverlängerung herauszuarbeiten und diese Ergebnisse in Bezug zu Ergebnissen anderer internationaler Studien auf dem Gebiet der nicht-kurativen Magenresektion zu setzen und zu diskutieren.

### Patienten und Methodik:

Es wurden Daten von insgesamt 109 Patienten aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena (Leitung Prof. Dr. med. habil. Utz Settmacher) aus einer prospektiv geführten Tumordatenbank analysiert, die im Zeitraum von 2004 bis 2009 aufgrund eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms in nicht-kurativer Intention behandelt wurden.

Das Überleben wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert und die jeweiligen Kurven anhand des Log-Rank-Tests auf Signifikanz untersucht. Darüberhinaus wurden die Daten zur postoperativen Morbidität, Mortalität und der Prognosefaktoren erfasst.

Weiterhin erfolgte eine Literaturrecherche zu Studien bezüglich nicht-kurativer Magenresektionen in der Medline-Datenbank des US-amerikanischen National Center for Biotechnology Information (NCBI) mit der Suchoberfläche von PubMed. Anschließend erfolgte eine Sichtung der vollständigen wissenschaftlichen Arbeiten über die Elektronische Zeitschriftenbibliothek der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin in Köln mit Einbeziehung weiterer Studien zur nicht-kurativen Magenresektion.

#### Ergebnisse:

Es konnten insgesamt 109 Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom und einer nicht-kurativen Indikation in die Studie eingeschlossen werden. Von diesen erhielten 45 Patienten eine elektive nicht-kurative Magenresektion (Studiengruppe) und 64 Patienten eine primär nicht-chirurgische Behandlung nach etabliertem palliativem Konzept (Vergleichsgruppe). Die Geschlechter waren zugunsten der Männer 1,4:1 verteilt. Das mediane Alter betrug in der Studiengruppe 60 (24-87) und in der Vergleichsgruppe 67 (32-92) Jahre.

Die statistische Auswertung ergab - auf die mediane Überlebenszeit bezogen – für die Studiengruppe mit 13 Monaten eine signifikante Überlegenheit gegenüber der Vergleichsgruppe mit 5 Monaten. Die postoperative Morbidität betrug in der Studiengruppe 11%, die Mortalität 4%. In der Vergleichsgruppe betrug die postoperative Mortalität 18%.

Im Rahmen einer Datenanalyse internationaler Studien bezüglich nicht-kurativer Magenresektionen konnte ein zumeist signifikanter Vorteil dieser Vorgehensweise bestätigt werden.

#### Schlussfolgerung:

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die nicht-kurative Magenresektion einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber anderen nicht-kurativen Therapieoptionen bietet und sie mit einer akzeptablen postoperativen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet ist. Die Festlegung eines nicht-kurativen Vorgehens ist bei jedem Patienten individuell zu prüfen.

## *Abbildungsverzeichnis*

---

- |         |   |
|---------|---|
| Abb. 1  | Allgemeine Topographie des Magens   |
| Abb. 2  | Diagnostisches Vorgehen bei der Verdachtsdiagnose „Magenkarzinom“   |
| Abb. 3  | Geschlechterverteilung innerhalb der Studiengruppe  |
| Abb. 4  | Geschlechterverteilung innerhalb der Vergleichsgruppe   |
| Abb. 5  | Geschlechterverteilung der unter und über 70-jährigen Pat. innerhalb der Studiengruppe  |
| Abb. 6  | Geschlechterverteilung der unter und über 70-jährigen Pat. innerhalb der Vergleichsgruppe   |
| Abb. 7  | Verteilung der Tumorlokalisation innerhalb der untersuchten Patientenpopulation   |
| Abb. 8  | Histologische Einteilung nach Laurén  |
| Abb. 9  | Verteilung des T-Stadiums innerhalb der Studiengruppe   |
| Abb. 10 | Verteilung des N-Stadiums innerhalb der Studiengruppe   |
| Abb. 11 | Verteilung der Metastasierungslokalisationen innerhalb der Studiengruppe  |
| Abb. 12 | Verteilung des Tumorstadiums innerhalb der Studiengruppe (nach UICC)  |
| Abb. 13 | Verteilung der operativen und der nichtoperativen Interventionen innerhalb der Gesamtgruppe   |
| Abb. 14 | Verteilung der operativen Verfahren bei nicht-kurativer Magenresektion innerhalb der Studiengruppe  |
| Abb. 15 | Verteilung der angewandten Interventionsverfahren bei primär nichtchirurgischer Therapie innerhalb der Vergleichsgruppe                                       |
| Abb. 16 | Postoperative Komplikationen nach nicht-kurativ intendierter Magenresektion   |
| Abb. 17 | Verteilung der operativen Eingriffe innerhalb der Vergleichsgruppe  |
| Abb. 18 | Kumulative Überlebenszeit nach nicht-kurativ intendierter Resektion eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms (Studiengruppe) nach Kaplan-Meier                  |
| Abb. 19 | Deskriptive Analyse der Überlebenszeiten innerhalb der Studiengruppe  |
| Abb. 20 | Kumulative Überlebenszeit bei fortgeschrittenem Magentumor und einer Behandlung nach etabliertem nicht-kurativem Konzept (Vergleichsgruppe) nach Kaplan-Meier |
| Abb. 21 | Deskriptive Analyse der Überlebenszeiten innerhalb der Vergleichsgruppe   |
| Abb. 22 | Vergleich der kumulativen Überlebenszeiten der Studiengruppe und der Vergleichsgruppe nach Kaplan-Meier   |

- Abb. 23      Univariate Analyse der Überlebenszeit von Studiengruppe und Vergleichsgruppe mittels Log-Rank-Test
- Abb. 24      Univariate Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorlage mittels Log-Rank-Test
- Abb. 25      Univariate Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom T-Status mittels Log-Rank-Test
- Abb. 26      Univariate Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom N-Status mittels Log-Rank-Test
- Abb. 27      Univariate Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit des Tumorstadiums innerhalb der Studiengruppe (nach UICC)
- Abb. 28      Univariate Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter mittels Log-Rank-Test
- Abb. 29      Univariate Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht mittels Log-Rank-Test
- Abb. 30      Univariate Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom jeweiligen operativen Vorgehen mittels Log-Rank-Test
- Abb. 31      Univariate Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Laurén-Klassifikation mittels Log-Rank-Test
- Abb. 32      Kumulative Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorlage
- Abb. 33      Kumulative Überlebenszeit in Abhängigkeit vom T-Status
- Abb. 34      Kumulative Überlebenszeit in Abhängigkeit vom N-Status
- Abb. 35      Kumulative Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium (nach UICC)
- Abb. 36      Kumulative Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter
- Abb. 37      Kumulative Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht
- Abb. 38      Kumulative Überlebenszeit in Abhängigkeit vom jeweiligen operativen Vorgehen
- Abb. 39      Kumulative Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Laurén-Klassifikation

## *Tabellenverzeichnis*

---

Tab. 1	Kompartimente der lymphogenen Metastasierung
Tab. 2	Ausmaß der Lymphknotendisektion
Tab. 3	Einteilung des Magenkarzinoms nach Laurén (1965) (Hirner und Weise 2008)
Tab. 4	Staging nach der TNM-Klassifikation der UICC
Tab. 5	Stadiengruppierung des Magenkarzinoms
Tab. 6	Grading nach WHO
Tab. 7	Bestimmung des Residualstatus
Tab. 8	Systemische Therapieregime (Wilke et al. 2006)
Tab. 9	Progressionsfreies und Gesamtüberleben nach präoperativer Chemotherapie (Wilke und Stahl 2009)
Tab. 10	Clavien-Klassifikation der postoperativen Komplikationen
Tab. 11	Dumpingsyndrome nach (sub-)totaler Magenresektion (Meyer und Sauer 2009)
Tab. 12	Stadienspezifisches Überleben (Wilke et al. 2006)
Tab. 13	Übersicht der aktuellen Studien zu nicht-kurativen Gastrektomien beim fortgeschrittenen Magenkarzinom (Dittmar et al. 2009)
Tab. 14	Verteilung des Differenzierungsgrades im untersuchten Patientenkollektiv
Tab. 15	Komplikationen nach elektiver nicht-kurativer Magenresektion in Abhängigkeit von dem jeweiligen operativen Vorgehen und dem Patientenalter
Tab. 16	Operatives Vorgehen in der Vergleichsgruppe und postoperative Mortalität
Tab. 17	Ergebnisse der univariaten Analyse der Prognosefaktoren bei Patienten mit elektiver nicht-kurativer Magenresektion
Tab. 18	Zusammenfassung der Daten internationaler Studien zur nicht-kurativen Magenresektion

## 1. Einleitung

Das Magenkarzinom stellt trotz abnehmender Inzidenz in vielen Industriestaaten die weltweit zweithäufigste Todesursache maligner Erkrankungen dar (Meyer und Öfner 2008).

Während die Inzidenz des distalen Magenkarzinoms seit mehreren Jahrzehnten kontinuierlich abnimmt, steigt die Häufigkeit proximaler (ösophagogastraler Übergangs-) Karzinome hingegen an (Blot et al. 1991, Wilke et al. 2006, Meyer und Öfner 2008).

Die Gesamtprognose hat aufgrund der unspezifischen Symptomatik in den letzten Jahren trotz erheblicher Fortschritte in der Diagnostik und des klinischen Managements nur eine unzureichende Verbesserung erfahren. Bei mehr als 80 Prozent der Patienten besteht bereits bei Erstdiagnose ein metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes, inkurables Magenkarzinom (Roukos et al. 2000). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben beträgt für diese Patienten weniger als 5% (Wilke et al. 2006).

Karzinomerkrankungen stellen für Patienten eine erhebliche Belastung dar, Therapiestrategien sollten daher nicht nur auf die Behandlung der somatischen Beschwerden sondern auch auf die der psychischen abzielen.

Der Nutzen einer nicht-kurativen Chemotherapie gegenüber einer ausschließlich supportiven Therapie konnte sowohl in Hinblick auf das Gesamtüberleben als auch auf eine Verbesserung der Lebensqualität belegt werden (Glimelius et al. 1997). Dank der Kombinationschemotherapie hat sich die Überlebensrate der Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom zwar gebessert, die verbleibende Lebenszeit nach Diagnosestellung ist bei einem Medianüberleben von 10 Monaten immer noch kurz (Wagner und Stahl 2008).

Der Stellenwert der Resektion des Primärtumors mit einer nicht-kurativen Intention wird nach wie vor kontrovers diskutiert.

Ziel dieser Arbeit ist es, in einer retrospektiven Analyse den Stellenwert der nicht-kurativen Magenresektion beim fortgeschrittenen Magenkarzinom zu untersuchen. Besondere Schwerpunkte sind der Einfluss auf das Überleben, die Häufigkeit schwerer tumorbedingter Komplikationen und die Evaluierung von Prognosefaktoren.

## 1.1. Magenkarzinom

### 1.1.1. Definition

Magenkarzinome sind Tumoren epithelialer Genese, bei denen histologisch das Adenokarzinom mit ca. 95% die häufigste Tumorentität darstellt (Wilke et al. 2006).

### 1.1.2. Epidemiologie und Ätiologie

#### Epidemiologie

Das Magenkarzinom ist die weltweit zweithäufigste tumorbedingte Todesursache (Meyer und Öfner 2008). In Deutschland stand das Magenkarzinom 2006 bei Männern mit 5,3% aller Krebstodesursachen hinter Karzinomerkrankungen von Lunge, Darm, Prostata und Bauchspeicheldrüse an fünfter Stelle, bei Frauen mit 5,0 % hinter Karzinomerkrankungen von Brustdrüse, Darm, Lunge, Bauchspeicheldrüse und Eierstöcken an 6. Stelle. Im selben Jahr erkrankten in Deutschland ca. 10.620 Männer und ca. 7.230 Frauen an einem Magenkarzinom, es verstarben 5.986 Männer und 4.937 Frauen (Robert Koch Institut 2010).

#### Ätiologie

Ungeachtet der Geschlechtszugehörigkeit lässt sich bereits ein enger Zusammenhang erkennen zwischen zunehmendem Alter und der Gefahr an einem Magenkarzinom zu erkranken (Kranenbarg und van de Velde 1998).

Das Magenkarzinom tritt sehr selten vor dem 40. Lebensjahr auf. Frauen erkranken im Mittel mit 75 Jahren, Männer mit etwa 71 Jahren. Bei beiden Geschlechtern kann mit fortschreitendem Alter ein Anstieg der Inzidenz verzeichnet werden (Robert Koch Institut 2010).

Obwohl in 10% aller Magenkarzinome eine familiäre Häufung zu beobachten ist (Zanghieri 1990, Oliveira 2006), kann nur in 1-3% ein hereditärer Ursprung nachgewiesen werden (Fitzgerald und Caldas 2004). Es sind dabei primäre Magenkarzinom-Syndrome (familiäres oder hereditäres diffuses Magenkarzinom mit Keimbahnmutationen im E-Cadherin-Gen, familiäres intestinales Magenkarzinom mit genetisch ungeklärter Ursache) von Tumor-Syndromen zu unterscheiden, bei denen das Magenkarzinom neben anderen Tumorentitäten

ein möglicher Manifestationsort ist. Beispiele hierfür sind das Lynch-Syndrom (hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom-(HNPCC)-Syndrom mit Defekten im DNA-Mismatch-Reparatur-System), das Li-Fraumeni-Syndrom (Defekt auf dem *p53*-Gen), die familiäre adenomatöse Polyposis coli (Defekt im *APC*-Gen) und das Peutz-Jeghers-Syndrom (Defekt im *STK-11*-Gen). Diesen Syndromen liegen genetische Defekte zugrunde, bei denen grundlegende Mechanismen der Zellintegrität gestört sind (DNA-Reparatur, programmierter Zelltod, Seneszenz). Klinisch besteht bei Verwandten ersten Grades eines Magenkarzinompatienten ein ca. zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko (Yaghoobi et al. 2010).

Eine besondere Rolle für die Magenkrebsentstehung spielt die Keiminfektion mit *Helicobacter pylori* (H.p.). In zahlreichen epidemiologischen Studien konnte eine positive Korrelation zwischen einer Infektion mit H.p. und der Entwicklung von Magenkarzinomen und hier insbesondere von distalen (Nichtkardia-) Karzinomen des Magens gezeigt werden (Forman et al 1991, Parsonnet et al. 1991, Nomura et al. 1991, The EUROGAST Study Group 1993, Uemura et al. 2001). Diese Ergebnisse veranlasste die International Agency for Research on Cancer (IARC) der WHO 1994 dazu, *Helicobacter pylori* als Klasse-I-Karzinogen einzustufen (International Agency for Research on Cancer 1994). Inzwischen wurden die Ergebnisse in mehreren Metaanalysen bestätigt (Huang et al. 1998, *Helicobacter and Cancer Collaborative Group* 2001, Huang et al. 2003). Man vermutet, dass eine durch H.p. verursachte chronisch-atrophische Gastritis über ein nachfolgendes Metaplasie- und Dysplasiestadium schließlich zu einem, je nach Literatur, drei- bis sechsfach erhöhten Krebsrisiko führt, vor allem für die Entstehung eines Magenkarzinoms des intestinalen Typs (Meyer und Öfner 2008). Eine mögliche Erklärung für die deutliche Divergenz zwischen einer weltweit hohen Durchseuchungsrate mit H.p. von schätzungsweise 50% (Taniguchi et al. 2010) und der dazu vergleichsweise geringen Magenkarzinom-Inzidenz (ca. 20 pro 100.000 Einwohner, Robert Koch Institut 2010) könnte die unterschiedliche Virulenz der bereits bekannten H.p.-Stämme in Zusammenhang mit weiteren Kofaktoren der Karzinogenese, wie beispielsweise unterschiedlichen genetischen Defekten des Immunsystems sein, die innerhalb der infizierten Bevölkerung zu einem unterschiedlichen Prädispositionsmuster für die Ausbildung einer chronisch-atrophischen Gastritis bis hin zum Magenkarzinom führen könnten. In einer libanesischen Studie aus dem Jahr 2006 wurde beispielsweise ein Zusammenhang zwischen einer Infektion mit einem CagA-(cytotoxin-associated-antigen-A-) positiven H.p.-Stamm bei Trägern der Blutgruppe A und einem erhöhten Magenkarzinomrisiko beobachtet (Sharara et al. 2006). Darüber hinaus konnte bereits in



mehreren früheren Studien ein erhöhtes Risiko für Träger der Blutgruppe A nachgewiesen werden, an einem Magenkarzinom zu erkranken (Aird et al. 1953, Globler et al. 1971).

Neben genetisch prädisponierenden Faktoren sind auch Ernährungs- und Lifestyle-Aspekte risikorelevant. Insbesondere der intensive und langfristige Verzehr stark salzhaltiger und geräucherter Speisen werden aufgrund der bakteriellen Umwandlung von Nitraten zu kanzerogenen Nitrosaminen als begünstigende Faktoren der Magenkrebsentstehung angenommen (Inoue und Tsugane 2005). Dies erklärt aufgrund der landestypischen Ernährungsweise auch die hohe Magenkarzinominzidenz im ostasiatischen Raum. Bei vermehrtem Konsum von frischem Obst und Gemüse wurde eine Risikosenkung beschrieben (Ngoan et al. 2002, Gonzalez et al. 1991). Die seit Einführung des Kühl- und Gefrierschranks seltener gewordene Konservierung durch Salzen, Einlegen und Räuchern wird mit dem anfangs beschriebenen Inzidenzrückgang in Verbindung gebracht. Bezüglich des Alkohol- und Nikotinkonsums existieren widersprüchliche Studienergebnisse (Trédaniel et al. 1997, Nomura et al. 1990, Hansson et al. 1994), da oftmals ein komplexer Zusammenhang zwischen den einzelnen Risikofaktoren besteht; beispielhaft sei hier der Zusammenhang zwischen schlechter Ernährung und niedrigem sozialen Status erwähnt (Barker et al. 1990). Brenner et al. (2002) konnten für die Entstehung eines distalen (Nichtkardia-) Karzinoms bei Rauchern mit einer Infektion mit einem CagA-positiven H.p.-Stamm ein 10-fach erhöhtes Risiko gegenüber Nichtrauchern, bei denen eine Infektion mit demselben H.p.-Stamm nachgewiesen wurde, ermitteln.

Eine protektive Wirkung konnte in Studien für die antioxidativ wirkende Ascorbinsäure nachgewiesen werden (Webb et al. 1997), die über eine angenommene Inhibierung der Nitrosaminierung im Magen erklärt wird. Ein erniedrigter Vitamin C-Spiegel im Plasma hingegen kann nicht nur bei einem mangelnden Obst- und Gemüseverzehr, sondern auch im Rahmen einer H.p.-Infektion auftreten, da die Bakterien die Bioverfügbarkeit des Vitamins mindern (Woodward et al. 2001).

Nach vorausgegangener distaler Magenresektion - meist aufgrund eines benignen Ulcus - kann sich durch den aufgrund der operationsbedingt veränderten anatomischen Verhältnisse auftretenden gastroduodenalen Reflux und der hierdurch entstehenden intestinalen Metaplasie, mit einer Latenz von 15 bis 20 Jahren ein sogenanntes Magenstumpfkarcinom entwickeln (Kujath et al. 1995). Bei adenomatösen Magenpolypen korreliert die Größe des

Polypen mit dem Grad der Dysplasie und einer erhöhten Magenkarzinominzidenz. Patienten mit einer perniziösen Anämie haben ein schätzungsweise zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für die Entstehung von Magenkrebs (Hsing et al. 1993, Ye und Nyrén 2003). Ein chronisches Ulcus ventriculi kann in etwa 3% der Fälle maligne entarten. Im Rahmen von sogenannten Case Reports (Erhebungsbogen einer klinischen Studie) wird bei der nur selten auftretenden diffusen foveolären Hyperplasie der Magenmukosa– Morbus Ménétrier (1988) – ebenfalls eine Risikoerhöhung diskutiert (Elder 1995).

### 1.1.3. Lokalisation und Metastasierungsverhalten

#### Lokalisation

Anatomisch gliedert sich der Magen in die Bereiche Kardie, Fundus, Korpus und Antrum (Abb. 1). Aus onkologischer Sicht erfolgt die Einteilung in ein proximales, mediales und distales Magendrittel. Bislang wurden Magenkarzinome besonders häufig in distalen Magenabschnitten diagnostiziert. Die Inzidenz des distalen Magenkarzinom nimmt seit mehreren Jahrzehnten kontinuierlich ab, die Häufigkeit proximaler Magenkarzinome hingegen steigt (Blot et al. 1991, Wilke et al. 2006, Meyer und Öfner 2008). Hat der Tumor bereits mehrere anatomische Regionen infiltriert, wird er der Region mit der größten Tumormasse zugeordnet.

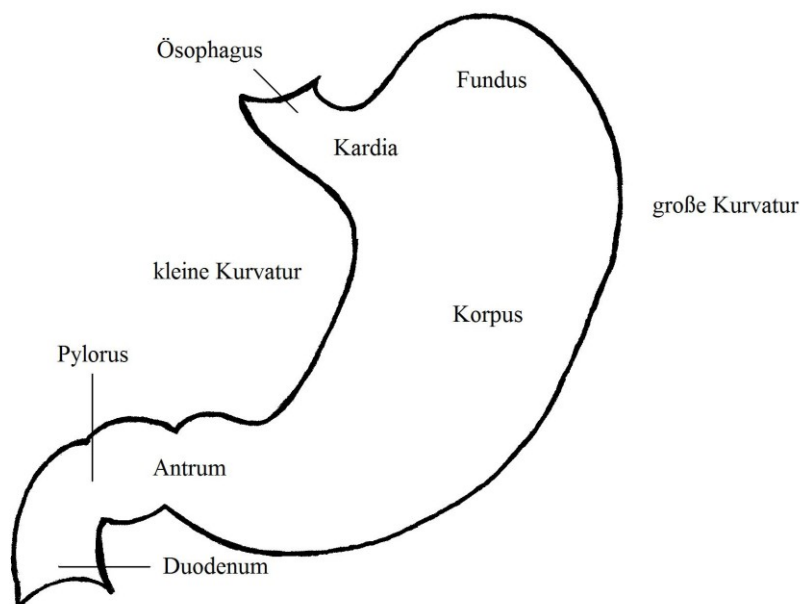


Abb. 1 Allgemeine Topographie des Magens

## Metastasierung

### *Lymphknoten*

Die Metastasierung erfolgt hauptsächlich lymphogen und selten hämatogen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegen bei etwa zwei Drittel aller Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom bereits Lymphknotenmetastasen vor (Siewert et al. 2007). Die Unterteilung der Lymphabflusswege erfolgt in drei Kompartimente und ist sowohl von prognostischer als auch von operationstaktischer Bedeutung (Tab. 1). Eine Lymphknotenmetastasierung bis in das Kompartiment III entspricht dabei bereits einer Fernmetastasierung. Hat der Primärtumor bereits die Serosa durchbrochen, können per continuitatem Colon transversum, Milz, Pankreas, Niere und Nebenniere erreicht werden. Die hämatogene Metastasierung durch Gefäßeinbrüche oder Überschreitung des Lymphabflussgebietes ist selten und betrifft in erster Linie über die V. coronaria ventriculi die Leber, noch seltener die Lunge.

Tab. 1 Kompartimente der lymphogenen Metastasierung	
Kompartiment I	Alle an der großen und kleinen Kurvatur des Magens lokalisierten Lymphknoten.
Kompartiment II	Alle Lymphabflussstationen im Bereich des Truncus coeliacus, von der Leberarterie bis zum Milzhilus.
Kompartiment III	Paraaortale und mesenteriale Lymphabflussstationen.

Analog zu den Kompartimenten der lymphogenen Metastasierung (Tab. 1) wird das Ausmaß der Lymphknotendisektion eingeteilt (Tab. 2). Standard ist die Lymphadenektomie im Kompartiment I und II, sog. D2-LAD, die einer Entfernung von 25 bis 30 Lymphknoten entspricht (Brennan 2005).

Tab. 2 Ausmaß der Lymphknotendisektion	
D1	Dissektion des Lymphknotenkompartiments I
D2	Dissektion des Lymphknotenkompartiments II
D3	Dissektion des Lymphknotenkompartiments III

Der Quotient aus befallenen Lymphknoten und insgesamt entfernten Lymphknoten bezeichnet man auch als Nodalratio. Prognostisch günstig ist eine Nodalratio von  $< 0,2$ .

### *Peritoneum*

Tumorzellen können sich per continuitatem in die Peritonealhöhle absetzen und zu einer Peritonealkarzinose (mit oder ohne Aszites) oder auch zu Abtropfmetastasen im Bereich des Peritoneums, z. B. der Ovarien (sog. Krukenberg-Tumoren), führen. Eine Peritonealkarzinose liegt zum Diagnosezeitpunkt bei bis zu 30% aller Patienten vor (Hünerbein und Schlag 2008). Beim Vorliegen einer solchen Ausgangsposition konnte in Studien eine Verbesserung der Überlebenszeit für eine Kombinationstherapie aus Peritonektomie und einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) nachgewiesen werden, es handelt sich allerdings noch um eine nicht leitliniengerechte Behandlungsoption, deren Anwendung derzeit noch in weiteren Studien erprobt werden muss (Glockzin et al. 2009, Yang et al. 2011). Mittels parietaler und viszeraler Peritonektomie und ggf. zusätzlicher Resektion betroffener Organe wird eine möglichst makroskopische Tumorreduktion (Debulking) angestrebt, anschließend erfolgt eine 60-minütige, direkte Applikation überwärmter Zytostatika in die Bauchhöhle. Über eine direkte Diffusion der hochkonzentrierten Zytostatika bei gleichzeitig reduzierter systemischer Wirkung wird eine vergleichsweise nebenwirkungsarme Reduktion der verbliebenen mikroskopischen Tumorzellverbände erreicht. Die Hyperthermie mit einer empfohlenen Temperatur zwischen 40 und 42° dient einer erhöhten Zytotoxizität der Chemotherapeutika (Kusamura et al. 2008).

### *Leber*

Leberfiliae treten erst in fortgeschrittenem Stadium auf und werden bei etwa 9% der Patienten beobachtet. Die Metastasierung kann sowohl portaler als auch systemischer Genese sein. Eine operative (oder lokalablativ) Therapie von solitären Lebermetastasen zusammen mit der Entfernung des Primärtumors kann sich im Falle einer R0-Resektion für die Patienten positiv bezüglich der Überlebenszeit auswirken (Dittmar et al. 2011). Die Effektivität hinsichtlich des Langzeitüberlebens muss in weiteren Studien noch evaluiert werden.

### *Lunge*

In der Literatur wird das Auftreten von Lungenmetastasen nach einer kurativen Magenresektion mit einer Häufigkeit von 10 % angegeben (Lehnert et al. 2004). Der Metastasierungsweg ist in der Regel hämatogen, bei lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen besteht zudem die Möglichkeit einer lymphogenen Streuung. Bis zu einer

Größe von 4 mm können Lungenrundherde spiralcomputertomographisch erfasst werden (Rau et al. 2008). Wie aus einer Studie von Kanemitsu et al. hervorgeht, spielt die Resektion pulmonaler Herde nur eine untergeordnete Rolle. So wurden zwischen 1977 und 1993 bei 3.076 kurativ an einem Magenkarzinom operierten Patienten nur bei vier Patienten eine Lungenresektion durchgeführt (0,1%) (Kanemitsu et al. 1998).

#### 1.1.4. Klassifikation und Stadieneinteilung

Für das Magenkarzinom existieren eine Reihe verschiedener Klassifikationen und Einteilungen, zu denen im Folgenden chronologisch Stellung genommen wird.

Die erste Einteilung erfolgte 1926 nach der makroskopischen Wachstumsform durch Borrmann, der zwischen einem polypoiden (I), einem lokal ulzerierenden (II), einem lokal ulzerierend und infiltrierenden (III), sowie einem diffus infiltrierenden Wachstum (IV) unterschied (Borrmann 1926).

Eine weitere Einteilung, die präoperativ im Biopsiematerial vorgenommen wird, ist die von Laurén 1965 erstmals beschriebene histopathologische Unterscheidung einer prognostisch günstigeren, intestinalen und einer prognostisch schlechteren, diffusen Wachstumsform, wobei auch Mischformen vorkommen können, die aufgrund der schlechteren Prognose zu den diffusen Formen gerechnet werden (Tab. 3) (Laurén 1965). In der Häufigkeit liegen die intestinalen Formen mit 50% vor den diffusen Formen mit 40%, in ca. 5-10% lässt sich der Tumor nicht eindeutig zuordnen oder wird als Mischtyp bezeichnet (Meyer und Öfner 2008). In den letzten Jahren kann allerdings - insbesondere in der westlichen Welt - eine Inzidenzabnahme des intestinalen Typs verzeichnet werden, was zur Folge hat, dass der diffuse Typ mittlerweile nahezu mit der gleichen Häufigkeit anzutreffen ist wie der intestinale (Wilke et al. 2006).

Tab. 3 Einteilung des Magenkarzinoms nach Laurén (1965) (Hirner und Weise 2008)

	<b>Intestinaler Typ</b>	<b>Diffuser Typ</b>
<b>Differenzierung</b>	vergleichsweise gut	weitgehend aufgehoben
<b>Abgrenzung</b>	relativ scharf	unscharf
<b>Ausbreitung</b>	jenseits der makroskopischen Grenze nur wenige Millimeter	diffuse Durchsetzung der makroskopisch unauffälligen Randbezirke

Wenige Jahre später (1968) erschien die erste Auflage der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) zur TNM- (Tumor, Nodi, Metastase-) Klassifikation, die sowohl auf makroskopischen als auch auf histopathologischen Kriterien basiert und eine Weiterentwicklung der erstmalig von Prof. Pierre Denoix (Institut Gustave-Roussy, Frankreich) in den 40er Jahren vorgeschlagenen Einteilung solider Tumoren beruht (UICC Background of TNM, <http://www.uicc.org>, aufgerufen am 15.03.2010)

Seit dem 1.1.2010 erfolgt die Stadieneinteilung, das sog. Staging, nach der 7. (neuen) Auflage der TNM-Klassifikation der UICC (Sobin et al. 2009). Da die Stadieneinteilung des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs aufgrund des Erhebungszeitraumes nach der 6. (alten) Auflage der TNM-Klassifikation erfolgte, werden in Tab. 6 beide TNM-Klassifikationen aufgeführt. Die Kategorien Infiltrationstiefe (T), Lymphknotenbefall (N) und Fernmetastasen (M) bilden gemeinsam die Grundlage für die Stadieneinteilung nach der UICC (Tab. 4). Auch hier ergeben sich aufgrund der seit 2010 geltenden, neuen TNM-Klassifikation einige Änderungen.

Tab. 4 Staging nach der TNM-Klassifikation der UICC

von 2002 (6. Aufl.) (Wittekind et al. 2002)

von 2010 (7. Aufl.) (Sobin et al. 2009)

**Klassifikation      Definition**

**T: Infiltrationstiefe des Primärtumors**

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Lamina propria (T1m) oder Submukosa (T1sm)
T2a	Tumor infiltriert Muscularis propria
T2b	Tumor infiltriert Subserosa
T3	Tumor penetriert Serosa (viszerales Peritoneum)
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen <sup>1 2</sup>

**N: Befall regionärer Lymphknoten**

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen*
N1	Metastasen in 1-6 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 7-15 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in mehr als 15 regionären Lymphknoten

**M: Vorliegen von Fernmetastasen**

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen (LYM, PER, HEP, PUL etc.)

**Klassifikation      Definition**

**T: Infiltrationstiefe des Primärtumors**

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder M. mucosae (T1m)
T1b	Tumor infiltriert Submukosa (T1sm)
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa
T4a	Tumor penetriert Serosa (viszerales Peritoneum)
T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen <sup>1 2</sup>

**N: Befall regionärer Lymphknoten**

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen*
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4-6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

**M: Vorliegen von Fernmetastasen**

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen (LYM, PER, HEP, PUL etc.)

\* Nach Empfehlung der UICC sollen für den Befund „pN0“ üblicherweise 16 oder mehr regionäre Lymphknoten untersucht werden, ansonsten ist dem Befund „pN0“ in Klammern dahinter die Zahl der untersuchten Lymphknoten hinzu zuzufügen, z B. pN0 (0/5).

<sup>1</sup> Benachbarte Strukturen des Magens sind Milz, Colon transversum, Leber, Zwerchfell, Pankreas, Bauchwand, Nieren und Nebennieren, Dünndarm und Retroperitoneum.

<sup>2</sup> Die intramurale Ausbreitung in Duodenum oder Ösophagus wird nach der tiefsten Infiltration in diesen Organen oder im Magen klassifiziert (Meyer und Öfner 2008).

Tab. 5 Stadiengruppierung des Magenkarzinoms							
der UICC 2002 (Siewert 2006)				der UICC 2010 (Sobin et al. 2009)			
Stadium 0	Tis	N0	M0	Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0	Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T1	N1	M0	Stadium IB	T1	N1	M0
	T2a/b	N0	M0		T2	N0	M0
Stadium II	T1	N2	M0	Stadium IIA	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0		T2	N1	M0
	T3	N0	M0		T3	N0	M0
				Stadium IIB	T1	N3	M0
					T2	N2	M0
					T3	N1	M0
					T4a	N1	M0
Stadium IIIA	T2a/b	N2	M0	Stadium IIIA	T2	N3	M0
	T3	N1	M0		T3	N2	M0
	T4	N0	M0		T4a	N1	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0	Stadium IIIB	T3	N3	M0
					T4a	N2	M0
					T4b	N0, N1	M0
				Stadium IIIC	T4a	N3	M0
					T4b	N2, N3	M0
Stadium IV	T1, T2, T3	N3	M0	Stadium IV	jedes T	jedes N	M1
	T4	N1, N2, N3	M0				
	jedes T	jedes N	M1				



Adenokarzinome des Magens werden laut WHO-Klassifikation in papilläre, tubuläre, muzinöse oder Siegelringkarzinome eingeteilt (Oota und Sobin 1977). Diese lassen sich mit Ausnahme der Siegelringzellkarzinome nach dem Differenzierungsgrad weiter unterteilen - Siegelringzellkarzinome werden nach WHO allgemein als G3-Karzinome graduiert (Siewert et al. 2007). Im Gegensatz zu den vermehrt extrazellulär schleimablagernden muzinösen Adenokarzinomen sind die Siegelringzellkarzinome durch eine vorwiegend intrazelluläre Schleimproduktion gekennzeichnet, die den Zellen unter dem Mikroskop das Aussehen eines Siegelringes verleiht. Sie werden mit einer Häufigkeit von 20% aller Magenkarzinome angegeben (Meyer und Öfner 2008). Definitionsgemäß zu dieser histologischen Klassifikation über die Hälfte der Tumorzellen Siegelringzellen sein (Sinn et al. 2003).

Undifferenzierte Karzinome stellen eine eigene histomorphologische Gruppierung dar und kommen in der Regel nur sehr selten vor (Wilke et al. 2006).

Das histopathologische Grading der WHO (Tab. 6) beschreibt den Tumordifferenzierungsgrad als Maß der Veränderung des Tumorgewebes im Vergleich zum gesunden Gewebe.

Tab. 6 Grading nach WHO	
G1	gut differenziertes Adenokarzinom
G2	mäßig differenziertes Adenokarzinom
G3	schlecht differenziertes Adenokarzinom
G4	undifferenziert Karzinom

Mit Hilfe der R-Klassifikation (Tab. 7) wird das prognostisch bedeutsame Vorliegen oder Fehlen von Residualtumoren nach einer Operation beschrieben.

Tab. 7 Bestimmung des Residualstatus	
R0	kein nachweisbarer Residualtumor
R1	mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor
R2	makroskopisch nachweisbarer Residualtumor

Nach Ming unterscheidet man – ebenfalls seit 1977 – anhand der Begrenzung des Tumors zur Umgebung hin einen expansiven (gut begrenzt) von einem infiltrativen (unscharf in die Umgebung übergehend) Wachstumstyp (Ming 1977). Diese Einteilung korreliert gut mit der nach Laurén, da die expansiven Magenkarzinome häufig dem intestinalen und die infiltrativen dem diffusen Typ entsprechen.

Eine 1992 in Japan veröffentlichte histologische Klassifikation, die Goseki-Klassifikation, bezieht sich neben dem tubulären Differenzierungsgrad auf die Menge des intrazytoplasmatischen Schleims und unterscheidet vier Kategorien (Goseki 1992):

Kategorie I:	hochdifferenzierte Drüsenstruktur, wenig zytoplasmatischer Schleim
Kategorie II:	gutdifferenzierte Drüsenstruktur, viel zytoplasmatischer Schleim
Kategorie III:	geringdifferenzierte Drüsenstruktur, wenig zytoplasmatischer Schleim
Kategorie IV:	geringdifferenzierte Drüsenstruktur, viel zytoplasmatischer Schleim

Die aufgeführten Klassifikationen beschränken sich hierbei allesamt auf makroskopische und histopathologische Kriterien. Einer womöglich unterschiedlichen malignen Potenz mikroskopisch gleich oder ähnlich erscheinender Tumoren kann hierdurch jedoch keine Rechnung getragen werden, es ergeben sich weder denkbare Konsequenzen bezüglich der Diagnostik noch einer potentiell prognoserelevanten Therapieadaptation. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich bei der TNM-Klassifikation ein weiterer Schwachpunkt bei der – wiederum deutlich prognoserelevanten – Differenzierung von Stadium-IV-Magenkarzinomen: eine kleine, isolierte Lebermetastase wird hier genauso mit M1 kodiert wie eine diffuse Peritonealkarzinose mit multiplen Fernmetastasen in unterschiedlichen Organen. Selbiges gilt für die Einteilung pT4, hierbei kann es sich um eine beginnende Leberkapselinfiltration handeln oder um den weit fortgeschrittenen Einbruch eines Primärtumors ins Retroperitoneum mit Beteiligung von Pankreas, Pfortader usw.

#### 1.1.5. Klinik und Diagnostik

##### Klinik

Symptome treten in der Regel erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf und sind selbst dann eher unspezifisch. Die Spannbreite des Beschwerdebildes reicht von einem Druckgefühl im Oberbauch, Appetitlosigkeit, Völlegefühl und Leistungsschwäche bis hin zu einem

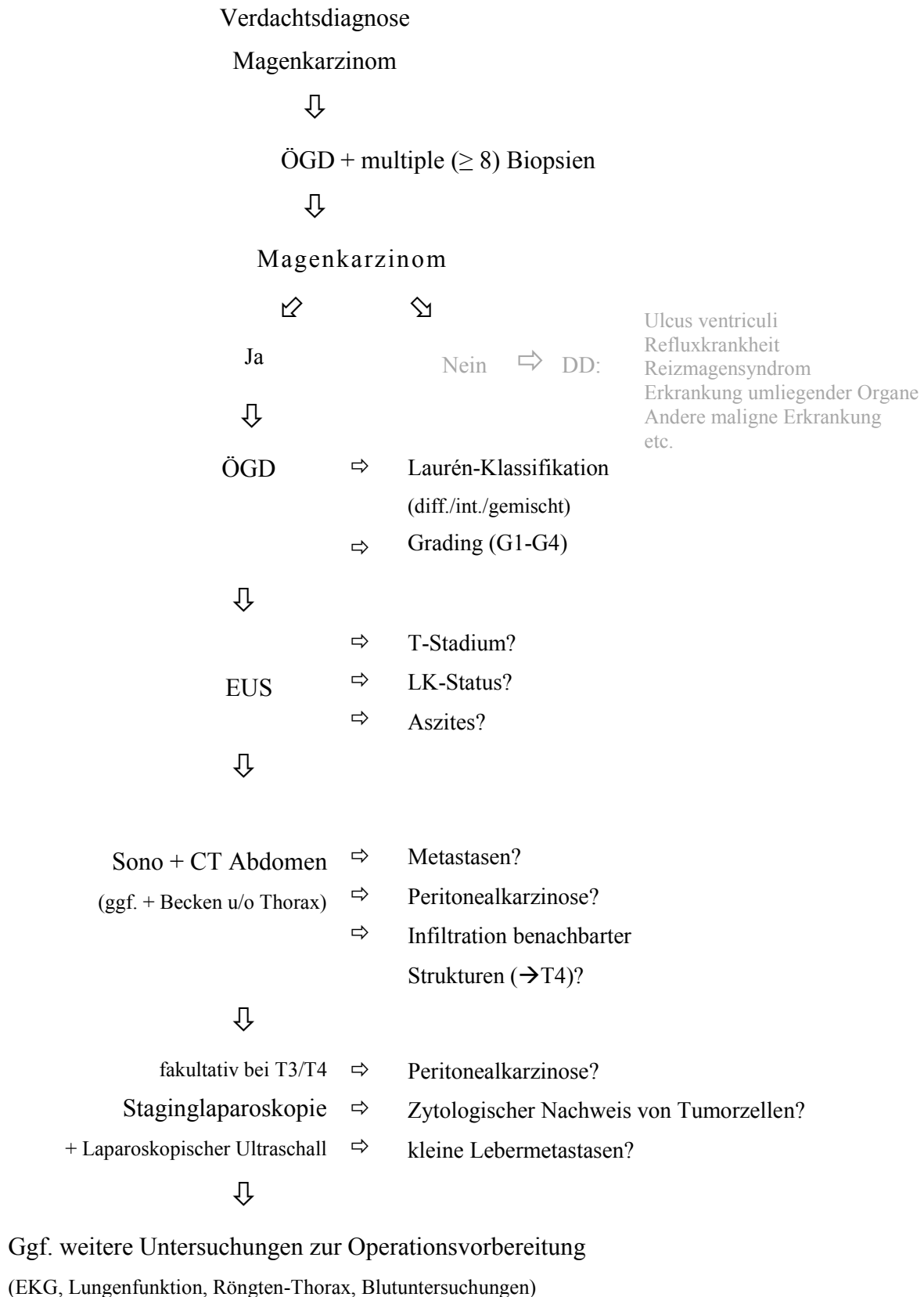
teilweise erheblichen Gewichtsverlust (62%), epigastrischen Schmerzen (52%), Übelkeit mit oder ohne Erbrechen (34%) und einer Dysphagie (26%) (Wanebo et al. 1993). In der Literatur wird sehr oft eine Abneigung gegen Fleisch beschrieben (Müller et al. 2007, Herold et al. 2010). Bei einer schleichenden Blutung können eine Anämie oder okkultes Blut im Stuhl Leitsymptome sein. Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom leiden im Verlauf der Erkrankung fast obligat an tumorbedingten Beschwerden, zu denen - neben den oben genannten - auch größere Magenblutungen, Perforationen oder Obstruktionen gehören. Als Zeichen der Metastasierung treten Hepatomegalie, Aszites und Schwellung des Virchow-Lymphknotens hinzu. Auch paraneoplastische Manifestationen wie die seborrhoische Keratose oder die Acanthosis nigricans können in seltenen Fällen beobachtet werden.

### Diagnostik

Ergeben sich aus der Anamnese und der körperlichen Untersuchung Hinweise auf ein Magenkarzinom, stellt die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) die sicherste und genaueste Methode zur Erfassung von krankhaften Veränderungen des Magens dar. Dabei erfolgt die Entnahme von multiplen ( $\geq 8$ ) Biopsien aus suspekten Arealen zur histopathologischen Aufarbeitung sowie eine genaue Beschreibung der Tumorlokalisation und des makroskopischen Wachstums. Die Sensitivität (diagnostische Empfindlichkeit) dieser Methode liegt bei 97-98% (Graham et al. 1982). Eine anschließende Endosonographie (endoluminaler Ultraschall, EUS) lässt die Erfassung der genauen Tumordinfiltrationstiefe (T-Kategorie) und des Lymphknotenstatus (N-Kategorie) zu. Eine Peritonealkarzinose kann ebenfalls mittels EUS indirekt über den Nachweis von Aszites diagnostiziert werden. Eine Abdomensonographie wird u.a. zur Abklärung von Lebermetastasen durchgeführt. Mit Hilfe der Computertomographie können peritoneale und hämatogene Metastasen mit einer Größe von  $>5$  mm erfasst werden. Bei 20 bis 30% der Patienten wird bei negativer Computertomographie dennoch intraoperativ eine peritoneale Metastasierung entdeckt. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3, T4) kann zur Detektion einer Peritonealkarzinose eine diagnostische Laparoskopie, die sogenannte Staginglaparoskopie, durchgeführt werden. In Kombination mit dem laparoskopischen Ultraschall (LUS) lassen sich so auch kleine Lebermetastasen erfassen (Hünerbein et al. 2001). Desweiteren kann eine peritoneale Lavage mit zytologischem Nachweis von Tumorzellen erfolgen (Nakagawa et al. 2007). Dabei ist zu berücksichtigen, dass selbst bei makroskopisch nachweisbarer Peritonealkarzinose in etwa fünfzig Prozent der Fälle ein negativer Zytologiebefund vorliegt (Bentrem et al. 2005). Die Indikation einer diagnostischen Laparoskopie sollte kritisch gestellt werden, da diese

Untersuchung im Vergleich zur Bildgebung aufwendiger ist und mit den üblichen Risiken eines invasiven Verfahrens einhergeht. Serologische Tumormarker (CA72-4, CA19-9, CEA) sind für die Primärdiagnostik als Screening-Marker nicht geeignet, da sie teilweise sowohl in niedriger Konzentration bei Gesunden als auch in höherer Konzentration bei benignen Erkrankungen vorkommen und zudem ein hoher Anteil an Karzinomen gar keine Tumormarker präsentieren. Im Falle einer starken Erhöhung zum Diagnosezeitpunkt können sie allerdings zur Verlaufsbeobachtung herangezogen werden (Posner und Mayer 1994, Filella et al. 1994). Der Marker CA72-4 ist dabei mit einer Sensitivität zwischen 30 und 80% in Abhängigkeit vom Tumorstadium am aussagekräftigsten. CA19-9 hat bezogen auf das Magenkarzinom nur eine maximale Sensitivität von 40%, die von CEA liegt noch niedriger (Nollau et al. 2006). Durch die Betrachtung mehrerer Tumormarker kann der prognostische Wert erhöht werden (Lai et al. 2002).

Abb. 2 Diagnostisches Vorgehen bei der Verdachtsdiagnose „Magenkarzinom“



#### 1.1.6. Stadiengerechte Therapiestrategien

Eine stadiengerechte Therapie erfordert in erster Linie eine exakte Erfassung des TNM-Status und des UICC-Stadiums mit Hilfe eines umfangreichen Tumorstagings. Das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten reicht – je nach Stadium – von rein interventionellen Verfahren bei Magenfrühkarzinomen wie beispielsweise der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) über kurative Resektionen mit multimodalem Ansatz bei niedrigen Tumorstadien bis hin zu rein palliativen Maßnahmen bei weit fortgeschrittenen Magenkarzinomen.

Im Falle eines nicht-kurativen Magenkarzinoms kommen wiederum verschiedene Konzepte in Betracht: Neben allgemeinen Lokal- oder Supportivmaßnahmen (u. a. Schmerztherapie, Ernährung, psychosoziale Betreuung), einer optionalen palliativen Chemotherapie, endoskopischen Maßnahmen bei stenosierenden Tumoren wie die Argonplasmakoagulation (APC), die Stentimplantation oder deren Kombination und einer chirurgischen Behandlung schwerer Tumorkomplikationen besteht – wie in unserem Patientengut untersucht – die Möglichkeit einer elektiven nicht-kurativen Magenresektion mit dem Ziel, den Primärtumor zu entfernen, dessen Komplikationen somit vorzubeugen und das Überleben quantitativ und qualitativ zu verbessern. Die zahlreichen Behandlungsoptionen des fortgeschrittenen Magenkarzinoms führen zu Unsicherheiten sowohl auf der Seite des Patienten als auch auf der des behandelnden Arztes. Leider bietet die Studienlage diesbezüglich derzeit noch keine befriedigende Lösung, so dass bei jedem Patienten individuell über das Behandlungsregime zu entscheiden ist.

##### 1.1.6.1. Chirurgische Therapiestrategien

Im Gegensatz zu einem lokoregionär begrenzten Tumor mit der Möglichkeit einer kurativen R0-Resektion kann bei nicht-kurativen Magenkarzinomen oft allenfalls eine chirurgische Verringerung der Tumorlast mit verbleibendem Tumorrest im Absetzungsrand (R1/R2) und/oder verbleibenden Metastasen erreicht werden. In einigen Fällen ergibt sich erst intraoperativ eine nicht-kurative Situation, beispielsweise durch eine zuvor unbekannte Peritonealkarzinose. Ein nicht-kurativer chirurgischer Eingriff kann mit geringerer Radikalität als proximale, distale oder subtotale Resektion sowie mit höherer Radikalität als einfache oder erweiterte Gastrektomie erfolgen.

Bisher kommen nicht-kurative Resektionen traditionellerweise erst als ultima ratio bei endoskopisch unbeherrschbaren Blutungskomplikationen zum Einsatz. Im Falle einer lokalen Operabilität mit begrenzter Fernmetastasierung und einem vertretbaren, ausreichend guten Allgemeinzustand des Patienten hat sich in zahlreichen Studien eine nicht-kurative Gastrektomie bzw. eine nicht-kurative Magenresektion als wirksame Behandlungsoption erwiesen, um - neben einer Überlebenszeitverlängerung - schwere Symptome innerhalb der begrenzten Überlebenszeit zu reduzieren oder gar zu vermeiden und somit eine bessere Lebensqualität zu ermöglichen (Dittmar et al. 2009).

Zur Vermeidung eines pankreatobiliären Refluxes nach einer (sub-)totalen Gastrektomie sollte die Kontinuität der Intestinalpassage mit einer Roux-Y-Rekonstruktion, unter Zwischenschaltung einer mindestens 40 cm langen Schlinge, wiederhergestellt werden (Meyer und Öfner 2008).

#### 1.1.6.2. Systemische Therapiestrategien

Magenkarzinome gelten prinzipiell als chemosensible Tumore. Bereits im Laufe der 90er Jahre konnte beim fortgeschrittenen Magenkarzinom die Überlegenheit einer systemischen Chemotherapie gegenüber alleiniger Supportivtherapie (best supportive care, BSC) belegt werden (Pyrhonen et al. 1995, Glimelius et al. 1997). Neben längeren Überlebenszeiten (3-4 vs. 7-10 Monate) konnte auch eine bessere Lebensqualität bei den chemotherapierten Patienten nachgewiesen werden. Bei fortgeschrittenen Magenkarzinomen sollte wegen des raschen Spontanverlaufs unter Supportivtherapie (BSC) nach der Diagnosestellung umgehend mit einer Chemotherapie begonnen werden. Die Wahl des Therapieregimes richtet sich unter anderem nach dem Allgemeinzustand des Patienten (Karnofsky-Index in Prozent). Ein international anerkannter Standard beim fortgeschrittenen Magenkarzinom existiert nicht, in der Mehrzahl der Fälle wird das ECF-Schema (Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluoruracil) gewählt (siehe Tab. 8). Einen wichtigen Stellenwert hat die systemische Therapie im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte, wobei unterschieden wird zwischen einer neoadjuvanten (präoperativen) und einer adjuvanten (postoperativen) Chemotherapie oder deren Kombination (perioperativ) (1.1.6.3.). Eine weitere Steigerung der Überlebenszeit ist beim fortgeschrittenen Magenkarzinom derzeit selbst mit neuen Chemotherapieregimen nicht mehr zu erreichen. Die wichtigsten derzeit gültigen Therapieregime sind in Tab. 8 dargestellt.

Tab. 8 Systemische Therapieregime (Wilke et al. 2006)

<b>ECF</b> (Findlay et al. 1994)				
Epirubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Bolus	Tag 1
Cisplatin	60 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1h-Infusion	Tag 1
5-Fluorouracil	200 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	24h-Infusion	Tag 1-21 kontinuierlich
Wiederholung Tag 22, maximal 7 Zyklen				
<b>FLP/PLF</b> (Wilke et al. 1996)				
Folinsäure	500 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	2h-Infusion	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36
5-Fluorouracil	2000 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	22h-Infusion	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36
Cisplatin	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1h-Infusion	Tag 1, 15, 29
Wiederholung Tag 50				
<b>FOLFOX-6</b> (Louvvet et al. 2002)				
Oxaliplatin	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	2h-Infusion	Tag 1
Folinsäure	400 mg m <sup>2</sup>	i.v.	2h-Infusion	Tag 1
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Bolus	Tag 1
5-Fluorouracil	3000 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	46h-Infusion	Tag 1, 2
Wiederholung Tag 15				
<b>DCF</b> (Ajani et al. 2005)				
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1h-Infusion	Tag 1
Cisplatin	75 mg m <sup>2</sup>	i.v.	1h-Infusion	Tag 1
5-Fluorouracil	750 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	24h-Infusion	Tag 1, 2, 3, 4, 5
Wiederholung Tag 22 bis Progression				
<b>EOX</b> (Sumpter et al. 2005)				
Epirubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	30 min-Infusion	Tag 1
Oxaliplatin	130 mg m <sup>2</sup>	i.v.	2h-Infusion	Tag 1
Capecitabin	2x1250 mg/m <sup>2</sup>	p.o.		Tag 1 bis 14
Wiederholung Tag 22				
<b>FUFIRI</b> (Möhler et al. 2005)				
Irinotecan	80 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1h-Infusion	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36
Folinsäure	500 mg m <sup>2</sup>	i.v.	2h-Infusion	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36
5-Fluorouracil	2000 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	22h-Infusion	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36
Wiederholung Tag 50				



<b>FOLFIRI</b> (Bouché et al. 2004)				
Irinotecan	180 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1h-Infusion	Tag 1
Folinsäure	200 mg m <sup>2</sup>	i.v.	2h-Infusion	Tag 1, 2
5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Bolus	Tag 1, 2
5-Fluorouracil	600 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	22h-Infusion	Tag 1, 2
Wiederholung Tag 50				
<b>FLO</b> (Al-Batran et al. 2004)				
Folinsäure	200 mg m <sup>2</sup>	i.v.	2h-Infusion	Tag 1, 15, 29, 43
5-Fluorouracil	2600 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	22h-Infusion	Tag 1, 15, 29, 43
Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1h-Infusion	Tag 1, 15, 29, 43
Wiederholung Tag 57				
<b>ELF</b> (Vanhöfer et al. 2000)				
Folinsäure	300 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Bolus	Tag 1, 2, 3
5-Fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Bolus	Tag 1, 2, 3
Etoposid	120 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1h-Infusion	Tag 1, 2, 3
Wiederholung Tag 22				

#### 1.1.6.3. Multimodale Behandlungskonzepte

Bis vor einigen Jahren galt die alleinige chirurgische Intervention als therapeutischer Standard bei kurativen Behandlungsansätzen. Die über eine günstige Prognose entscheidende R0-Resektion ist bei mehr als fünfzig Prozent aller Patienten im Stadium III und IV (UICC) nicht möglich. Außerdem hatten selbst die kurativ resezierten Patienten aufgrund von peritonealen Tumorrezidiven eine eher schlechte Prognose. Vor diesem Hintergrund wurden zahlreiche, randomisierte Studien durchgeführt, bei denen eine mögliche Prognoseverbesserung mittels perioperativer, multimodaler Therapieverfahren gegenüber einer reinen chirurgischen Intervention geprüft wurde (Tab. 10). Im Rahmen der MAGIC-Studie von Cunningham und Mitarbeitern (“Medical research council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy”) konnte gezeigt werden, dass ein multimodales Vorgehen mit perioperativer Applikation von Epirubicin, 5-Fluoruracil und Cisplatin das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Vergleich zum ausschließlich chirurgischen Vorgehen signifikant verbessert: 5-Jahres-Überlebensrate 36% mit perioperativer Chemotherapie versus 23% bei alleiniger chirurgischer Intervention (Cunningham et al. 2006). Die geplante adjuvante Chemotherapie konnte - bedingt durch einen reduzierten Allgemeinzustand - nur von etwa der

Hälfte der operierten Patienten wahrgenommen werden, so dass der neoadjuvanten Chemotherapie die vermutlich größere Bedeutung zukommt, wenngleich aufgrund der aktuellen Studienlage (Tab. 9) zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie angestrebt werden sollte.

Unterstützt werden die Ergebnisse der MAGIC-Studie durch die 2007 veröffentlichte FFCD-Studie („Foundation Française de Cancérologie Digestive“), die ebenfalls über eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (5-Jahres-Überlebensrate 38% mit perioperativer Chemotherapie versus 24% bei alleiniger chirurgischer Intervention) berichtet (Boige et al. 2007).

In lokal fortgeschrittenen Stadien ohne Fernmetastasierung kann bei primär inoperablen Tumoren durch neoadjuvante Chemotherapie im Falle eines Tumoransprechens auf diese (sog. Down-Staging) eine sekundäre R0-Resektion ermöglicht werden (Wilke et al. 1995). Aus heutiger Sicht ist daher eine sofortige, alleinige Operation bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom therapeutisch unzureichend. Auch bei cT2-Tumoren mit klinischen Hinweisen auf eine Lymphknotenbeteiligung sollte eine perioperative Chemotherapie erfolgen. Die präoperative Chemotherapie erhöht dabei laut aktueller Datenlage die postoperativen Letalitäts- und Komplikationsraten nicht. Trotz der vielversprechenden Ergebnisse multimodaler Therapiekonzepte gilt es zu berücksichtigen, dass nur ein Teil der Patienten auf diese Therapie anspricht (sog. Responder) und die Mehrheit der neoadjuvant behandelten Patienten eine nebenwirkungsreiche und ineffektive Therapie (Non-Responder) erhält. Derzeit untersucht man verschiedene Methoden zur Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern, beispielsweise mittels Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET), um für jede klinische Situation eine individuell angepasste, therapeutische Strategie anbieten und durchführen zu können.

Tab. 9 Progressionsfreies und Gesamtüberleben nach perioperativer Chemotherapie (Wilke und Stahl 2009)			
Randomisierte Studie	Therapiearm	PFS (HR) 95%-KI	ÜL (HR) 95%-KI
MAGIC <sup>1</sup> (Cunningham et al. 2006)	CSC vs. S	0,66* (0,53-0,81)	0,75* (0,60-0,93)
FFCD <sup>2</sup> (Boige et al. 2007)	CSC vs. S	0,65* (0,48-0,89)	0,69* (0,50-0,95)
EORTC <sup>3</sup> (Schuhmacher et al. 2010)	CS vs. S	0,76** (0,49-1,16)	0,84** (0,52-1,35)

**PFS** progressionsfreies Überleben, **ÜL** Gesamtüberleben, **C** Chemotherapie, **S** Chirurgie, \* statistisch signifikant, \*\* statistisch nicht signifikant

<sup>1</sup> Medical research council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy

<sup>2</sup> Foundation Française de Cancérologie Digestive

<sup>3</sup> European Organisation for Research and Treatment of Cancer

#### 1.1.7. Postoperative Komplikationen

In spezialisierten Zentren konnte in den letzten Jahren die Morbiditätsrate nach kurativen Magenresektionen auf ca. 13% und die Mortalitätsrate sogar auf 0,6% gesenkt werden (Degiuli et al. 2004). Die unmittelbar postoperativ am meisten gefürchtete Komplikation ist die Anastomoseninsuffizienz. Sie tritt laut Literaturangaben mit einer Häufigkeit zwischen 5,8-7,2% auf (Böttcher et al. 1994, Meyer et al. 2005) und bildet mit einem Anteil von ca. 40% die häufigste Ursache der postoperativen Mortalität (Meyer und Sauer 2009). Die Einteilung der postoperativen Komplikationen erfolgt nach der von Clavien 1992 eingeführten und von Dindo 2004 modifizierten Clavien-Klassifikation (Clavien et al. 1992, Dindo et al. 2004):

Tab. 10 Clavien-Klassifikation der postoperativen Komplikationen	
Clavien Grad	Beschreibung
I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer medikamentösen, radiologischen oder chirurgischen Intervention.
II	Leichte Komplikationen, die einer medikamentösen Intervention, Bluttransfusion oder parenteralen Ernährung bedürfen.
III	Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig ist.
IIIa	wie III, ohne Vollnarkose
IIIb	wie III, mit Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangt.
IVa	Versagen eines Organs
IVb	Versagen mehrerer Organe
V	durch Komplikation hervorgerufener Tod

Neben diesen unmittelbaren, chirurgischen Komplikationen soll im Folgenden besonders auf die funktionellen Komplikationen nach einer (sub-)totalen Magenresektion wie postprandiale Symptome und Malabsorption eingegangen werden, da sie wichtige Einflussfaktoren für die postoperative Lebensqualität darstellen. Im Wesentlichen beruhen diese Komplikationen auf der veränderten Nahrungspassage und können zu einer insgesamt unzureichenden Ernährung mit konsekutivem Gewichtsverlust führen. Geschmacksstörungen aufgrund fehlender Spurenelemente oder ein genereller Appetitverlust können diese Problematik zusätzlich verstärken. Bis zu 30% der Patienten leiden durch eine zu schnelle, sturzartige Entleerung des Restmagens nach einer subtotalen Magenresektion an sogenannten Dumping-Beschwerden (engl. „to dump“ = stürzen) (Siewert 2006). Einen Überblick dazu soll Tabelle 11 geben:

Tab. 11 Dumpingsyndrome nach (sub-)totaler Magenresektion (Meyer und Sauer 2009)

Komplikation	Auftreten	Symptome	Pathophysiologie
Früh-Dumping-Syndrom	unmittelbar oder bis circa 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme	Tachykardie, Diarrhoe, Übelkeit, Kollaps	osmotisch bedingte Volumenverschiebung durch schnelle, hyperosmolare Nahrungspassage in das Jejunum
Spät-Dumping-Syndrom	90-180 Minuten nach Nahrungsaufnahme	Übelkeit, Herzrasen, Schwindel, Synkopen	reaktiver Hyperinsulinismus infolge der initialen Glukosebelastung

Beiden Dumpingsyndromen (Früh- und Spätdumping) kann in der Regel durch diätetische Maßnahmen vorgebeugt werden. Im Vordergrund steht eine Veränderung des Essverhaltens, u. a. mit dem Verzicht auf Süßspeisen und Milchprodukte sowie häufigere, kleinere Mahlzeiten. Weiterhin kann die getrennte Aufnahme fester und flüssiger Nahrungsbestandteile helfen. Eine Ernährungsberatung gehört daher obligat zu einem suffizienten Operations-Nachsorgekonzept. Die infolge des Verzichts auf Milchprodukte und der generellen Malnutrition auftretende verminderte Kalziumaufnahme kann zu einer gesteigerten Kalziumfreisetzung aus dem Knochen (Kalziummobilisation) mit Abnahme der Knochenmasse führen und hierüber ein erhöhtes Frakturrisiko bedingen („postgastrectomy bone disease“) (Zittel et al. 1997).

Ein Mangel an Intrinsic factor, der normalerweise von der Magenschleimhaut gebildet wird, macht die lebenslange Substitution von Vitamin B12 erforderlich. Um Verdauungsstörungen vorzubeugen, wird die zusätzliche Substitution von Pankreasenzymen empfohlen (Siewert et al. 2007). Abhängig vom Auftreten weiterer Mangelerscheinungen kann auch eine Gabe von Vitaminen (Vit. D) und Spurenelementen (Kalzium, Zink u. a.) erforderlich sein.

#### 1.1.8. Prognose und Nachsorge

##### Prognose

Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom haben unter nicht-operativer Therapie eine äußerst schlechte Prognose mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von weniger als 5% bei

Stadium IV-Karzinomen (Wilke et al. 2006). Laut Studienergebnissen liegt nach ursprünglich kurativ intendierter Operation mit verbleibendem mikro- oder makroskopischem Residualtumor die mittlere Prognose bei ca. 8 Monaten (Sendler et al. 1997).

Tab. 12 Stadienspezifisches Überleben (Wilke et al. 2006)

	Stadium UICC				
	I	II	IIIA	IIIB	IV
Mediane Überlebenszeit (Monate)	--	40-50	20-30	15	8-10
5-Jahres-Überlebensrate [%]	70-80	40-50	30-40	20	< 5

## 2. Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Dissertationsarbeit werden retrospektiv die Daten von Patienten analysiert, die im Zeitraum von 2004 bis 2009 in der Chirurgischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena (Leitung Prof. Dr. med. habil. Utz Settmacher) in nicht-kurativer Intention eine Magenresektion bei fortgeschrittenem Magenkarzinom erhalten haben.

Das Ziel der Arbeit ist die Beurteilung des Stellenwertes der nicht-kurativen Magenresektion beim fortgeschrittenen Magenkarzinom, hierzu wurden die folgenden Schwerpunkte wie folgt definiert:

1. Haben Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom nach einer nicht-kurativen Magenresektion einen Überlebensvorteil?
2. Welche Patienten sind für eine solche Resektion geeignet und bei welchen Patienten ist das Behandlungsverfahren vorteilhaft (Prognosefaktoren bzw. Selektionskriterien mit prädiktivem Wert)?
3. Welche Aussagen können über die perioperative Morbidität und Mortalität bei nicht-kurativer Magenresektion getroffen werden?
4. Können die aus der Literatur bekannten Daten im untersuchten Patientenkollektiv bestätigt werden?
5. Rechtfertigen die vorliegenden Daten und Ergebnisse die Durchführung einer prospektiven randomisierten Multicenter-Studie?

### 3. Patienten und Methoden

#### 3.1. Patientenkollektiv

Es wurden Daten von insgesamt 109 Patienten aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena (Leitung Prof. Dr. med. habil. Utz Settmacher) aus einer prospektiv geführten Tumordatenbank analysiert, die im Zeitraum von 2004 bis 2009 aufgrund eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms in nicht-kurativer Intention behandelt wurden.

Eine nichtkurable Situation wurde begründet durch das Vorliegen von Fernmetastasen oder eines organüberschreitenden Tumors, bei dem eine kurative Resektion technisch nicht umsetzbar war. Bei einem Teil der Patienten ergab sich die nicht-kurative Intention intraoperativ.

Das Einschlusskriterium für die Aufnahme eines Patienten in die Studiengruppe war das gesicherte Vorliegen eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms mit einer stattgehabten nicht-kurativ intendierten, elektiven Operation; dieses Kriterium wurde von 45 der 109 Patienten dieses erfüllt.

Die Vergleichsgruppe bestand aus den verbliebenen 64 Patienten, die eine Behandlung nach etabliertem nicht-kurativen Konzept („best supportive care“) erhielten. Dieses Konzept beinhaltet in erster Linie ein nichtchirurgisches Vorgehen und zielt vor allem auf eine symptomatische Behandlung der tumorbedingten Beschwerden ab. In der Vergleichsgruppe erhielten 36 der insgesamt 64 Patienten eine nichtchirurgische Therapie.

#### 3.2. Datendokumentation

Aus der elektronischen Datenbank des Chirurgischen Klinikums der Universität Jena wurden zunächst die Daten der in Betracht kommenden Patienten ermittelt. Sämtliche Daten wurden retrospektiv erhoben und in eine *Microsoft-EXEL®* -Datenbank eingepflegt.

Es wurden folgende Daten erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Datum der Operation
- Tumorlokalisation
- Grading
- T-Status
- N-Status
- Befall des Lymphknotenkompartiments D3 (=Fernmetastasierung)
- V-Status (Venangiose)
- L-Status (Lymphangiose)
- Metastasenlokalisation (peritoneal, hepatisch, weitere)
- neoadjuvante Chemotherapie
- adjuvante Chemotherapie
- Klassifikation nach Lauren
- Art der chirurgischen Therapie
  - Gastrektomie
  - Erweiterte Gastrektomie
  - Proximale Resektion
  - Distale Resektion
- Postoperative Komplikationen (nach Clavien)
- Überlebenszeit (in Monaten)
- Datum der letzten Statuserhebung
- Todesursache

### 3.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und die Berechnung der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Kaplan-Meier-Methode (Kaplan und Meier 1958) erfolgte mit der Software *SPSS<sup>®</sup> für Windows (Version 15)*. Die graphischen Darstellungen wurden mit dem Programm *Microsoft-EXCEL 2007<sup>®</sup>* erstellt. Mit Hilfe der Überlebenszeitanalyse lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, mit der ein Ereignis zu



einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. In dieser Untersuchung wird die Wahrscheinlichkeit beziehungsweise das Risiko für das Zielereignis „Tod infolge des betreffenden Tumors“ in Abhängigkeit der Zeit nach Erstdiagnose berechnet. Das Besondere an der Kaplan-Meier-Methode ist die Kalkulationsmöglichkeit einerseits mit unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen, die bedingt sind durch die unterschiedlichen Erstdiagnosezeitpunkte und die Möglichkeit der Einbeziehung der zum Studienendpunkt noch lebenden Patienten, der sogenannten zensierten Fälle andererseits. Das Gesamtüberleben wurde vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Tod bzw. bis zum letzten Kontakt (Zensur) berechnet. Zensierte Fälle sind in den graphischen Darstellungen des Ergebnisteils mit einem „+“ markiert.

Die Studiengruppe wurde hinsichtlich der Überlebenszeit der Vergleichsgruppe gegenübergestellt. Statistische Unterschiede zwischen den Überlebenszeiten der Studien- und Vergleichsgruppe sowie innerhalb der Studiengruppe bezüglich einzelner Prognosefaktoren wurden mit Hilfe des univariaten Log-Rank-Tests auf Signifikanz untersucht. Dieser Test, auch als Mantel-Haenzel-Test bezeichnet, gilt in der Überlebenszeitanalyse als Standardverfahren (Mantel und Haenzel 1959). Als Nullhypothese wird angenommen, dass es keinen Überlebensvorteil zwischen der Studien- und der Vergleichsgruppe beziehungsweise keine Prognosefaktoren mit Überlebensvorteil innerhalb der Studiengruppe gibt. Als Alternativhypothese wird der Überlebenszeitvorteil für Patienten in einer der beiden Gruppe beziehungsweise der signifikante Einfluss eines Prognosefaktors auf das Gesamtüberleben angenommen. Bei einer tatsächlichen Abweichung zweier Gruppen kann bei einem Signifikanzniveau von  $<5\%$  ( $p < 0,05$ ) ein beobachteter Unterschied als statistisch signifikant angesehen werden, da in diesem Fall von einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5% auszugehen ist.

### 3.4. Daten internationaler Studien

In Anlehnung an die im folgenden aufgeführte Tabelle 13 erfolgte eine Literaturrecherche in der Medline-Datenbank des US-amerikanischen National Center for Biotechnology Information (NCBI) mit der Suchoberfläche von PubMed. Weiterhin erfolgte die Sichtung der vollständigen wissenschaftlichen Arbeiten über die Elektronische Zeitschriftenbibliothek der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin in Köln mit Einbeziehung weiterer Studien zur nicht-kurativen Magenresektion.

Tab. 13 Übersicht der aktuellen Studien zu nicht-kurativen Gastrektomien beim fortgeschrittenen Magenkarzinom (Dittmar et al. 2009)

Autoren	Jahr	Patienten- zahl (n)	Mittlere ÜLZ (Monate)	Perioperative Morbidity (%)	Perioperative Mortalität (%)
Kunisaki et al.	2008	164	9	15	4
Lin et al.	2008	183	20	n.a.	n.a.
Mizutani et al.	2007	13	12	65	0
Onate-Ocana et al.	2007	71	12,4	32	8,5
Lim et al.	2007	63	13	n.a.	n.a.
Nazli et al.	2007	29	10,4	35	27
Saidi et al.	2006	24	16,3	33	9
Miner et al.	2004	147	10,6	54	6
Medina-Franco et al.	2004	40	13	26	2,6
Hartgrink et al.	2002	156	8,1	38	12
Monson et al.	1991	53	19	12	8
Bozzetti et al.	1987	61	8	n.a.	11
Meijer et al.	1983	26	9,5	n.a.	8

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientencharakteristika

Betrachtet man alle Patienten der Chirurgischen Klinik mit Vorliegen einer nicht-kurativen Ausgangssituation aufgrund eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms, ergibt sich zwischen 2004 und 2009 insgesamt ein Patientenkollektiv von 109 Patienten, das sich in 45 Patienten der Studiengruppe und 64 Patienten der Vergleichsgruppe aufteilt.

#### Geschlechterverteilung

Das in der Studiengruppe untersuchte Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 31 Männern (69%) und 14 Frauen (31%), die mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom unter nicht-kurativer Indikation elektiv operiert wurden. Das entspricht einem Geschlechterverhältnis von 2,2 : 1 (männlich zu weiblich).

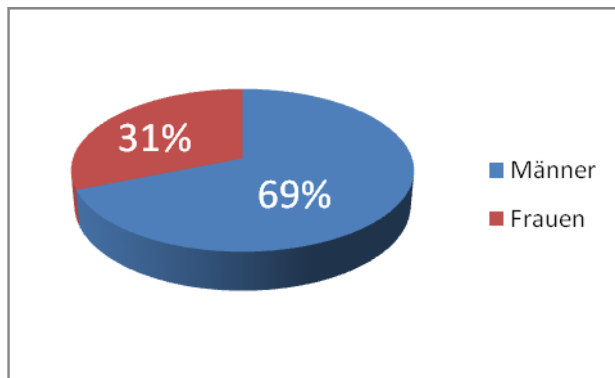


Abb. 3 Geschlechterverteilung innerhalb der Studiengruppe

Die Vergleichsgruppe bestand aus insgesamt 33 Männern (52%) und 31 Frauen (48%), was einem Geschlechterverhältnis von 1,1 : 1 (männlich zu weiblich) entspricht.

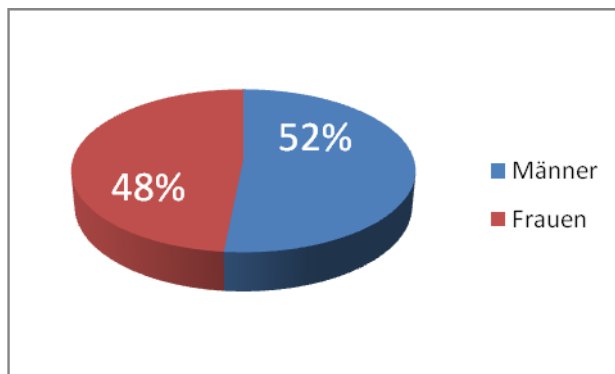


Abb. 4 Geschlechterverteilung innerhalb der Vergleichsgruppe

### Altersverteilung

Das mittlere Alter der Patienten betrug innerhalb der Studiengruppe 59 Jahre (Median 60 Jahre). Der jüngste Patient war 24 Jahre alt, der älteste Patient 87. Über die Hälfte der Patienten hatten das 70. Lebensjahr noch nicht erreicht.

Altersgruppen:

<70 Jahre	31 Patienten (69%)
>70 Jahre	14 Patienten (31%)

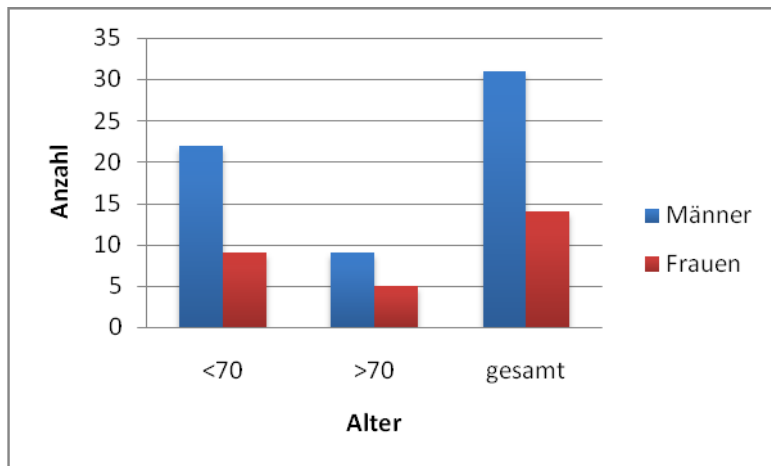


Abb. 5 Geschlechterverteilung der unter und über 70-jährigen Pat. innerhalb der Studiengruppe

Das mittlere Alter der Patienten betrug innerhalb der Vergleichsgruppe 67 Jahre (Median 67 Jahre). Der jüngste Patient war 32 Jahre alt, der älteste Patient 92. Über die Hälfte der Patienten hatten das 70. Lebensjahr noch nicht erreicht.

Altersgruppen:                      <70 Jahre 36 Patienten (56%)  
    >70 Jahre 28 Patienten (44%)

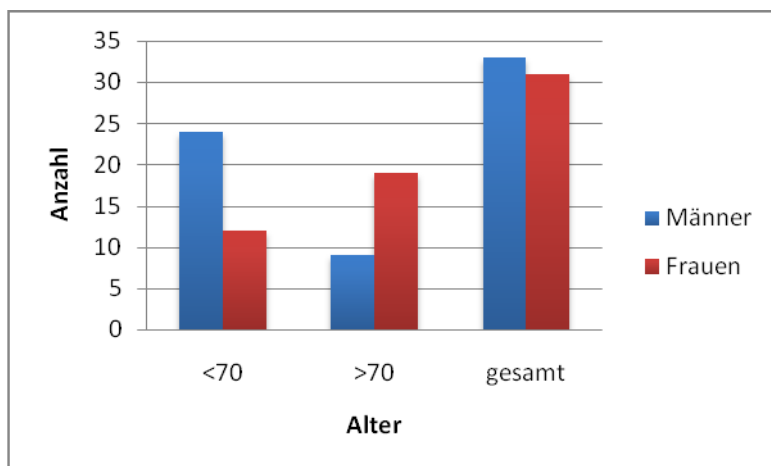


Abb. 6 Geschlechterverteilung der unter und über 70-jährigen Pat. innerhalb der Vergleichsgruppe

Betrachtet man innerhalb der Vergleichsgruppe nur die Patienten, die einen operativen Eingriff erhielten, haben 9 Patienten von diesen das 70. Lebensjahr bereits erreicht oder überschritten. Das entspricht einer Häufigkeit von 32% innerhalb der Gruppe der 28 operierten Patienten und 14% der gesamten Vergleichsgruppe.

## 4.2. Tumorcharakteristika

Die im Folgenden herausgearbeiteten Tumorcharakteristika beziehen sich ausschließlich auf die Patienten der Studiengruppe.

### Tumorlokalisation

Der Magentumor war bei 18 Patienten (40%) dem Kardiabereich zuzuordnen. Bei 15 Patienten (33%) war das Antrum betroffen, bei 8 Patienten (18%) das Korpus und bei 2 Patienten (4%) der Fundus. Ein Magenstumpfkarcinom konnte bei zwei Patienten (4%) diagnostiziert werden.

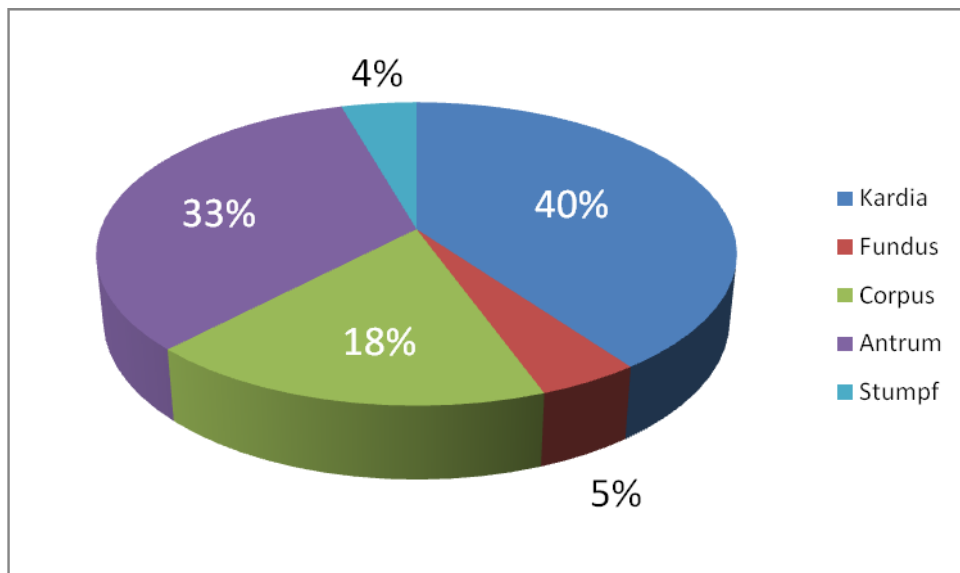


Abb. 7 Verteilung der Tumorlokalisation innerhalb der untersuchten Patientenpopulation

### Histologische Einteilung nach Lauren

Hinsichtlich der histologischen Aufarbeitung nach Lauren ergab sich in 47% der Fälle (21 Patienten) ein intestinaler Typ, in 51% (23 Patienten) ein diffuser Typ und in 2% (1 Patient) ein Mischtyp.

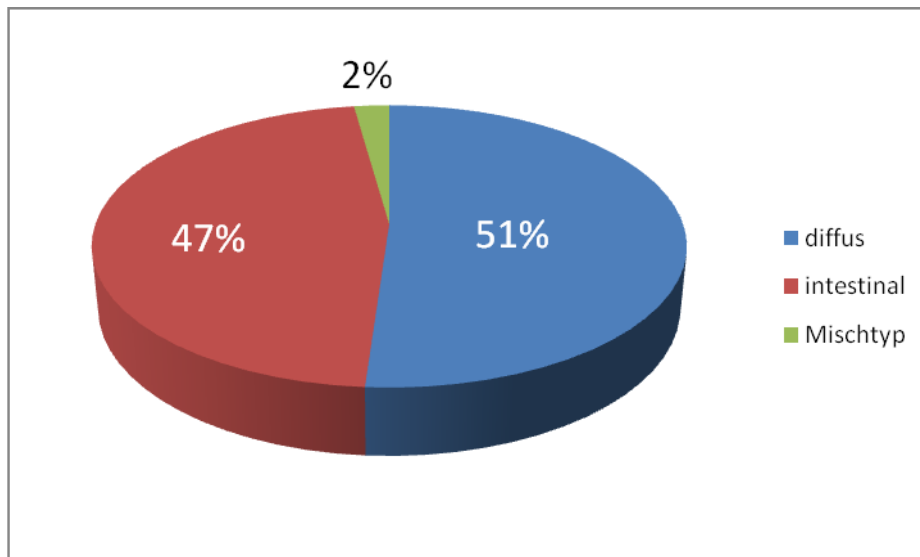


Abb. 8 Histologische Einteilung nach Lauren

### TNM-Klassifikation

#### *Infiltrationstiefe (T-Status):*

Es befanden sich 14 Patienten (31%) histopathologisch in einem T<sub>4</sub>-Stadium, davon 5 Frauen (36%) und 9 Männer (64%). Von diesen 14 Patienten lebte zum Zeitpunkt der Zensur noch eine Patientin (Überlebenszeit 121 Monate), die anderen 13 Patienten hatten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 19 Monaten (7 bis 48 Monate).

Weitere 14 Patienten (31%) befanden sich in einem T<sub>3</sub>-Stadium, davon 5 Frauen (36%) und 9 Männer (64%). Zum Zeitpunkt der Zensur lebte noch ein Patient (Überlebenszeit 90 Monate), die anderen 13 Patienten hatten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 22 Monaten (0 bis 84 Monate).

Wiederum 14 Patienten (31%) befand sich in einem T<sub>2</sub>-Stadium, davon 2 Patienten in einem T<sub>2a</sub>-Stadium und 7 Patienten in einem T<sub>2b</sub>-Stadium. Die verbliebenen 5 Patienten konnten hinsichtlich der Infiltration von Muscularis propria und Subserosa nicht sicher beurteilt werden. Bei 3 Patienten konnte anhand der vorliegenden Daten keine Zuordnung zu einem T-Stadium erfolgen.

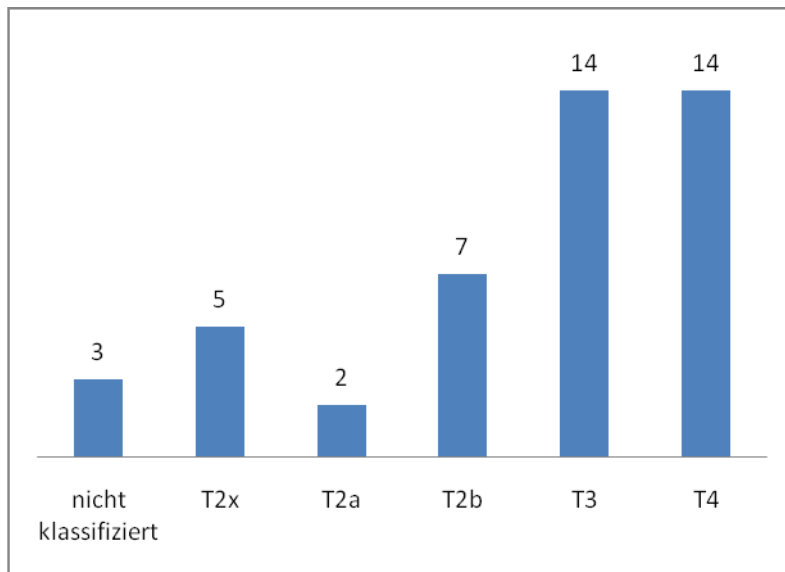


Abb. 9 Verteilung des T-Stadiums innerhalb der Studiengruppe

*Regionäre Lymphknoten (N-Status):*

Bei der Mehrheit der Patienten (15 Patienten, 33%), ließen sich Metastasen in 7-15 regionären Lymphknoten finden und somit die Zuordnung zu einem N<sub>2</sub>-Stadium treffen. Es befanden sich 11 Patienten (27%) in einem N<sub>1</sub>-Stadium, 12 Patienten in einem N<sub>3</sub>-Stadium und bei 7 Patienten konnte anhand der vorliegenden Daten keine Zuordnung zu einem N-Stadium erfolgen.

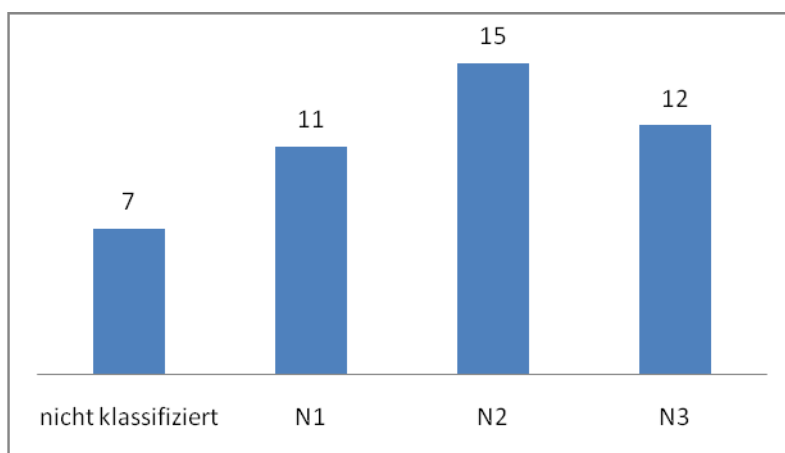


Abb. 10 Verteilung des N-Stadiums innerhalb der Studiengruppe

*Fernmetastasierung (M-Status):*

Eine klinisch manifeste Fernmetastasierung betraf zum Diagnosezeitpunkt am häufigsten das Peritoneum (20 Patienten, 44%) und die Leber (16 Patienten, 36%). Bei 13 Patienten (29%) lag eine ausschließliche peritoneale Metastasierung und bei 12 Patienten (27%) eine

ausschließliche hepatische Metastasierung vor. Eine Kombination dieser beiden Metastasenlokalisationen lag bei 4 Patienten (9%) vor. Daneben traten weitere Metastasen mit einer Häufigkeit von 13% auf, wobei sie bei 7% der Patienten alleine und bei weiteren 7% in Kombination mit Peritonealmetastasen zu finden waren (als weitere Metastasen wurden solche zusammengefasst, die nicht zu den oben genannten zählen). Bei 18% der Patienten war trotz organüberschreitenden Wachstums keine Fernmetastasierung festzustellen.

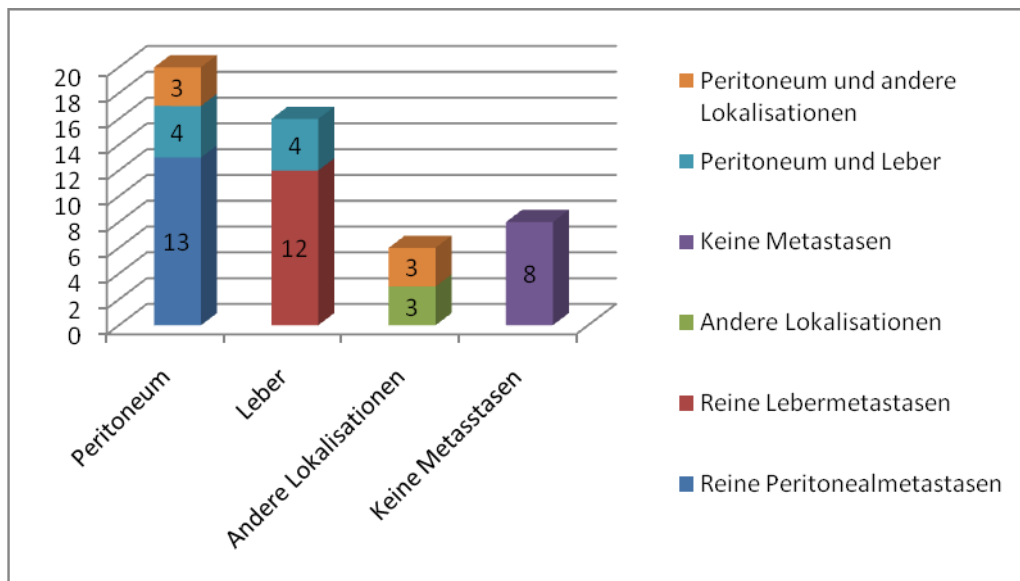


Abb. 11 Verteilung der Metastasierungslokalisationen innerhalb der Studiengruppe

### Tumorstadium

Zum Zeitpunkt der Operation befanden sich 41 Patienten (91%) in einem klinischen Stadium IV nach UICC, 2 Patienten (4%) befanden sich im Stadium II und jeweils 1 Patient im Stadium IIIA beziehungsweise IIIB.

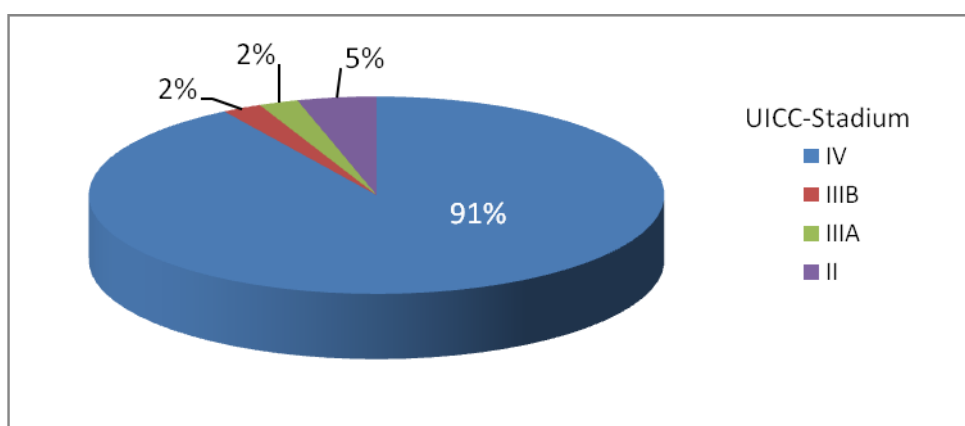


Abb. 12 Tumorstadienverteilung innerhalb der Studiengruppe (nach UICC)



### Differenzierungsgrad

Die Untersuchung des Differenzierungsgrades ergab eine deutliche Häufung schlecht differenzierter (G3) Adenokarzinome (80%). Bei 6 Patienten lag ein schleimproduzierendes Adenokarzinom, ein sog. Siegelringkarzinom, vor. Bei weiteren 5 Patienten wurden im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung vereinzelte bis reichliche Siegelringzellen gefunden. Ein undifferenziertes Karzinom lag in 4% der Fälle vor.

Tab. 14 Verteilung des Differenzierungsgrades innerhalb des untersuchten Patientenkollektiv		
Grading	Anzahl Patienten (n)	Prozentualer Anteil (%)
G1	1	2
G2	6	13
G3	36	80
G4	2	4

### 4.3. Operative Charakteristika

Die Rate der operativen Eingriffe setzt sich zusammen aus den 45 Patienten der Studiengruppe, die alle eine elektive nicht-kurative Resektion erhielten (Einschlusskriterium), und weiteren 28 Patienten aus der Vergleichsgruppe, bei denen ein operativer Eingriff erfolgte, der allerdings keiner elektiven Resektion entsprach (Notfallresektion, ausschließlich explorative Laparotomie oder Umgehungsoperation). Sie beträgt bezogen auf die Gesamtgruppe von 109 Patienten 67%.

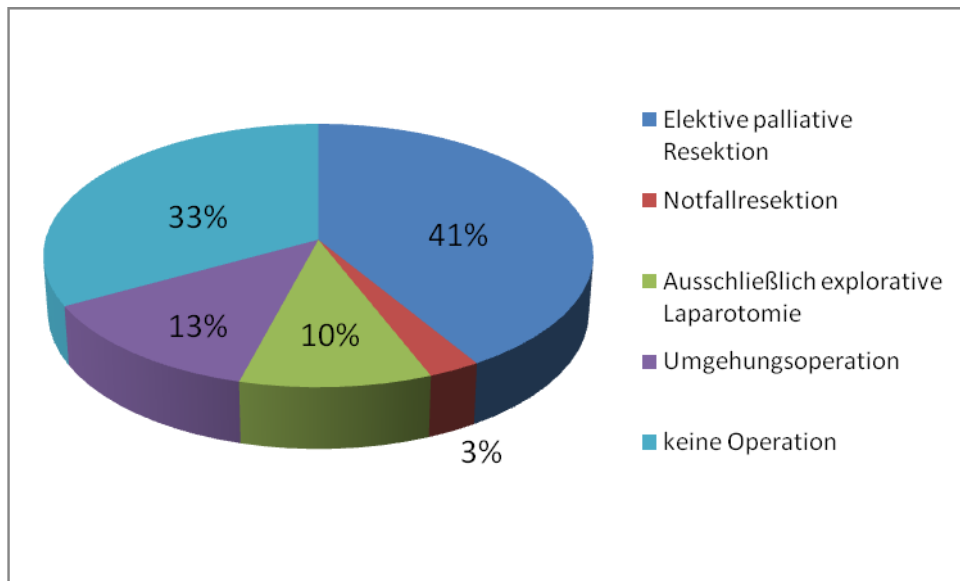


Abb. 13 Verteilung der operativen und der nichtoperativen Interventionen innerhalb der Gesamtgruppe

### Chirurgische Therapieverfahren

#### *Studiengruppe*

Bei 21 Patienten (47%) erfolgte eine Gastrektomie und in 11 Fällen (24%) eine erweiterte Gastrektomie. Sieben Patienten (16%) erhielten eine proximale Gastrektomie und bei sechs Eingriffen (13%) wurde eine distale Magenresektion durchgeführt.

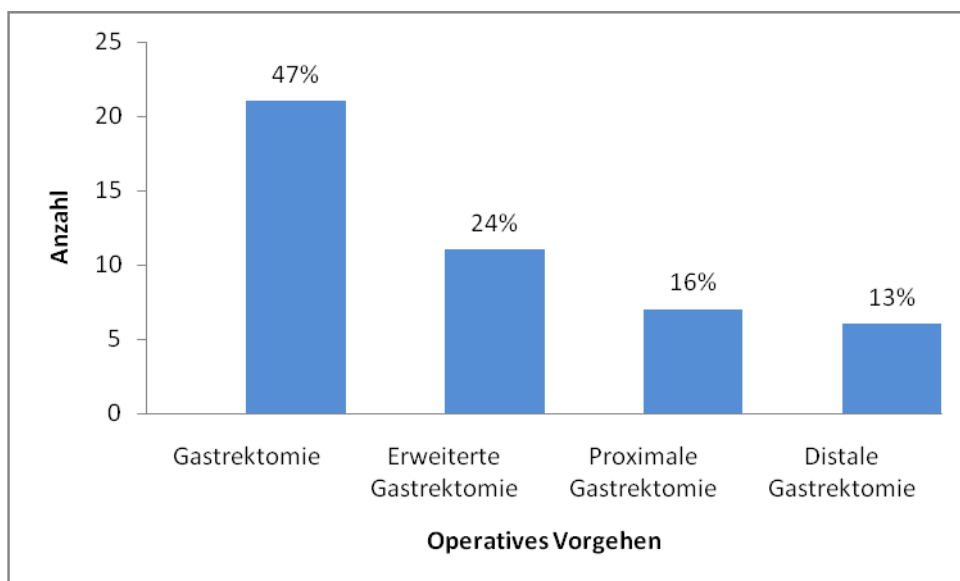


Abb. 14 Verteilung der operativen Verfahren bei nicht-kurativer Magenresektion innerhalb der Studiengruppe

### *Vergleichsgruppe*

Bei dem größten Teil der Vergleichsgruppe, bestehend aus 36 Patienten (33%), erfolgte keine chirurgische Intervention. Von den verbliebenen 28 Patienten erhielten 12 Patienten eine Gastroenterostomie (11%), jeweils ein Patient eine Ileosigmoido- bzw. Ileotransversostomie (0,01%), drei Patienten wurden notfallreseziert (3%) und 11 Eingriffe wurden als explorative Laparotomie beendet (10%). Zwei der drei notfallresezierten Patienten verstarben unmittelbar postoperativ.

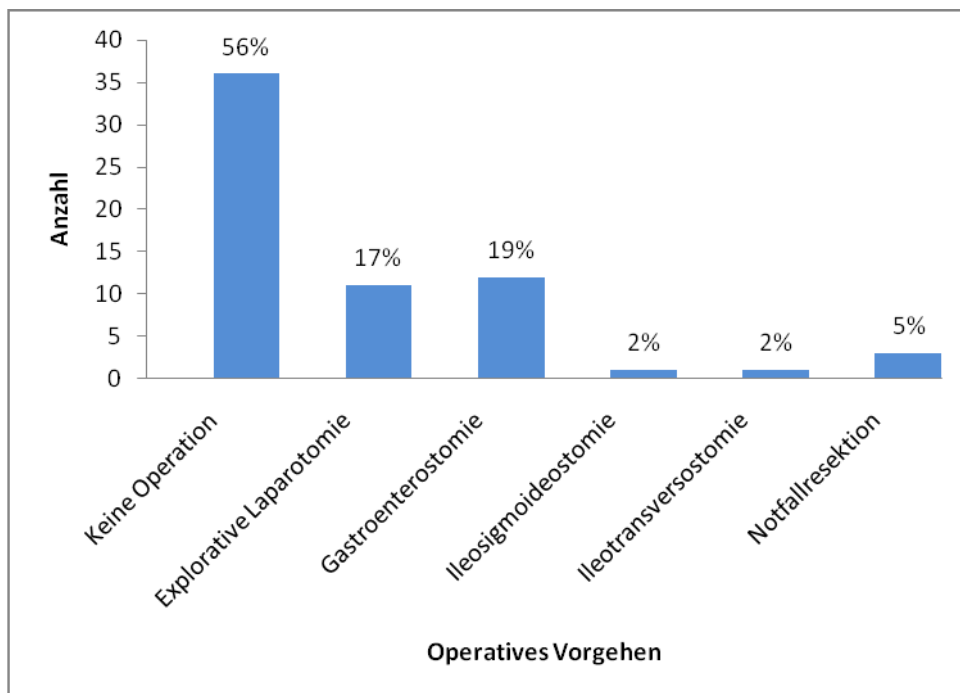


Abb. 15 Verteilung der angewandten Interventionsverfahren bei primär nichtchirurgischer Therapie innerhalb der Vergleichsgruppe

### Postoperativer Verlauf und Komplikationen

#### *Studiengruppe*

Von den 45 Patienten der Studiengruppe gestaltete sich der postoperative Verlauf bei 35 Patienten (78%) komplikationslos. Bei drei Patienten konnte anhand vorliegender Daten keine Information bezüglich der postoperativen Komplikationen erhoben werden. Zwei Patienten verstarben perioperativ, die perioperative Mortalität betrug somit 4%. Das Alter der verstorbenen Patienten lag bei 62 und 67 Jahren, der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Tod betrug weniger als einen Monat und die Patienten erhielten keine neoadjuvante Therapie.

Bei weiteren 5 Patienten traten während des postoperativen Verlaufs die folgenden Komplikationen (Einteilung nach Clavien), die die ebenfalls aufgeführten therapeutischen Interventionen bedingten:

- Pneumothorax mit Anlage einer Thoraxdrainage (Clavien IIIa)
- Pleuraerguss mit Punktion (Clavien IIIa)
- Anastomoseninsuffizienz als zwei mal aufgetretene Komplikation mit Stentanlage bzw. Langzeitintensivbehandlung (Clavien IIIa)
- Nachblutung mit erneuter operativer Blutstillung (IIIb)

Die perioperative Morbidität lag somit bei 11%. Die häufigste postoperative Komplikation stellte die Anastomoseninsuffizienz dar.

Tab. 15 Komplikationen nach elektiver nicht-kurativer Magenresektion in Abhängigkeit von dem jeweiligen operativen Vorgehen und dem Patientenalter					
Komplikationen	Gastrektomie (n = 21)	Erweiterte Gastrektomie (n = 11)	Proximale Resektion (n = 7)	Distale Resektion (n = 6)	Patienten- alter (in Jahren)
Keine	19 (90%)	8 (73%)	5 (71%)	6 (100%)	
Pneumothorax	0	1 (9%)	0	0	43
Pleuraerguss	0	1 (9%)	0	0	23
Anastomoseninsuffizienz	0	1 (9%)	1 (14%)	0	66 / 58
Nachblutung	0	0	1 (14%)	0	77
perioperativ verstorben	2 (10%)	0	0	0	62 / 67

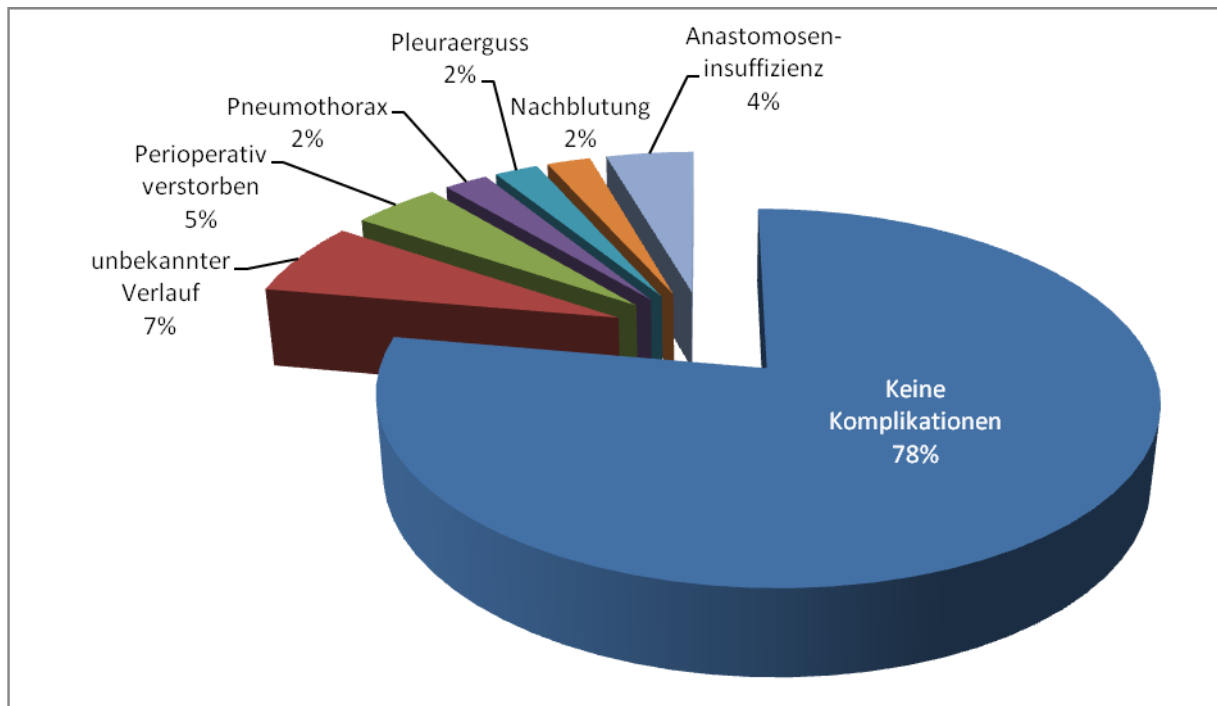


Abb. 16 Postoperative Komplikationen nach elektiver nicht-kurativer Magenresektion

#### *Vergleichsgruppe*

Von den 28 operierten Patienten verstarben 5 Patienten postoperativ, davon 2 Patienten nach einer Notfallresektion und jeweils 1 Patient nach einer ausschließlich explorativen Laparotomie, einer Gastroenterostomie beziehungsweise einer Ileosigmoideostomie. Dabei hatten 4 der verstorbenen Patienten das 70. Lebensjahr noch nicht erreicht. Die postoperative Mortalität betrug insgesamt 18%.

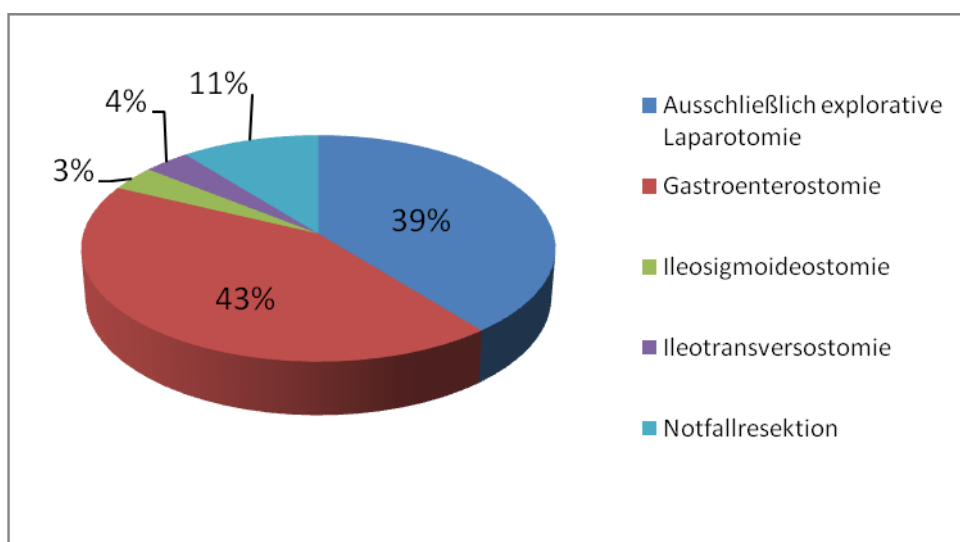


Abb. 17 Prozentuale Verteilung der operativen Eingriffe innerhalb der Vergleichsgruppe

Tab. 16 Operatives Vorgehen in der Vergleichsgruppe und postoperative Mortalität				
operatives Vorgehen	Anzahl	Postoperative Mortalität	Alter der verstorbenen Patienten (in Jahren)	Zeit (in Monaten) zwischen Diagnose und Operation
kein	36	---		
ausschließlich explorative Laparotomie	11	1 (3,6%)	66	1
Gastroenterostomie	12	1 (3,6%)	61	1
Ileosigmoideostomie	1	1 (3,6%)	76	0,5
Ileotransversostomie	1			
Notfallresektion	3	2 (7,1%)	61 / 51	0,5 / 3
Gesamt		17,9%		

#### 4.4. Auswertung der multimodalen Behandlungsstrategien

Insgesamt erhielten in der Studiengruppe 35 Patienten (78%) eine neoadjuvante und/oder adjuvante Chemotherapie. Dabei ließ sich das Therapieregime anhand der Krankenakten bei 27 Patienten (60%) nachvollziehen, die restlichen 8 Patienten (18%) erhielten eine nicht näher bekannte adjuvante Chemotherapie. Eine perioperative Chemotherapie wurde bei 10 Patienten (22%) durchgeführt.

Das am häufigsten eingesetzte Therapieregime war das ECF Schema. Vier Patienten (9%) erhielten ECF perioperativ, vier Patienten (9%) erhielten ECF ausschließlich präoperativ und acht Patienten (18%) ausschließlich postoperativ. Daneben kamen perioperativ bei zwei Patienten (4%) das FLO-Schema und bei jeweils einem Patienten (2%) das FOLFOX-Schema, das PLF-Schema, die Kombination von ECF (präoperativ) und Docetaxel (postoperativ) sowie FOLFOX (präoperativ) und ECF (postoperativ) zum Einsatz. Das PLF-Schema wurde bei zwei Patienten (4%) präoperativ und bei drei Patienten (7%) postoperativ angewandt. Drei Patienten (7%) erhielten eine ausschließlich adjuvante Chemotherapie nach dem ELF-Schema und ein Patient (2%) nach dem FLOT-Schema.

#### 4.5. Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

Im Folgenden werden die mit Hilfe des SPSS®-Programmes analysierten Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier sowohl in Form einer deskriptiven Analyse als auch in Form von Überlebenskurven dargestellt. Desweiteren erfolgt eine Darstellung der univariaten Log-Rank-Tests zur Signifikanzberechnung.

##### 4.5.1. Überlebenszeitanalyse der Patienten der Studiengruppe

Die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ergab für die Studiengruppe (n=45) eine mittlere Überlebenszeit von 22 Monaten (95%-Konfidenzintervall 14,64-29,50), die mediane Überlebenszeit betrug 13 Monate. Die Anzahl der zensierten Fälle betrug n=10 (22,2%).

Bei 32 Patienten war der Tumorprogress die führende Todesursache, 2 Patienten verstarben an postoperativen Komplikationen und 1 Patient an einem Tumorrezidiv.

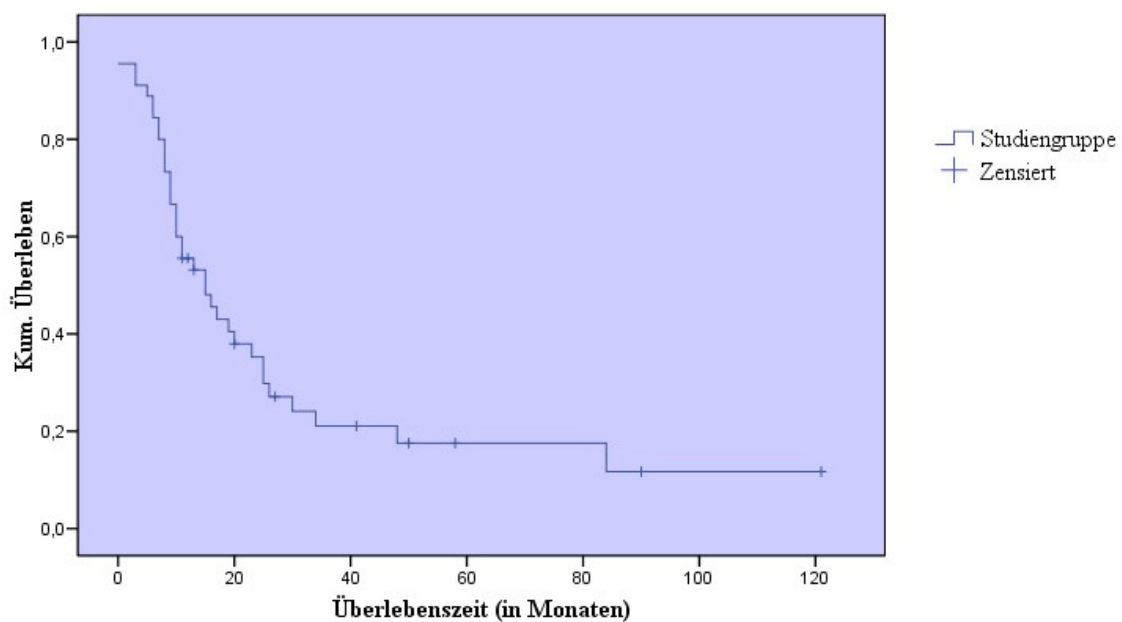


Abb. 18 Kumulative Überlebenszeit nach nicht-kurativ intendierter Resektion eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms (Studiengruppe) nach Kaplan-Meier

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	zensiert	
n	Prozent	n	Prozent
45	35	10	22,2%

			Statistik	Standardfehler
Überlebenszeit (in Monaten)	Mittelwert		22,07	3,687
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	14,64	
		Obergrenze	29,50	
	5% getrimmtes Mittel		18,77	
	Median		13,00	
	Varianz		611,882	
	Standardabweichung		24,736	
	Minimum		0	
	Maximum		121	
	Spannweite		121	
	Interquartilbereich		18	
	Schiefe		2,406	0,354
	Kurtosis		6,253	0,695

Abb. 19 Deskriptive Analyse der Überlebenszeiten der Patienten der Studiengruppe

#### 4.5.2. Überlebenszeitanalyse der Patienten der Vergleichsgruppe

Die Patienten in der Vergleichsgruppe (n=64) hatten eine mittlere Überlebensdauer von 7 Monaten (95%-Konfidenzintervall 5,79-9,15), die mediane Überlebenszeit betrug 5 Monate. Die Anzahl der zensierten Fälle betrug n=6 (9,4%).

Bei 52 Patienten war der Tumorprogress die führende Todesursache, 5 Patienten verstarben an postoperativen Komplikationen und 1 Patient an einem Peritonealkarzinom.



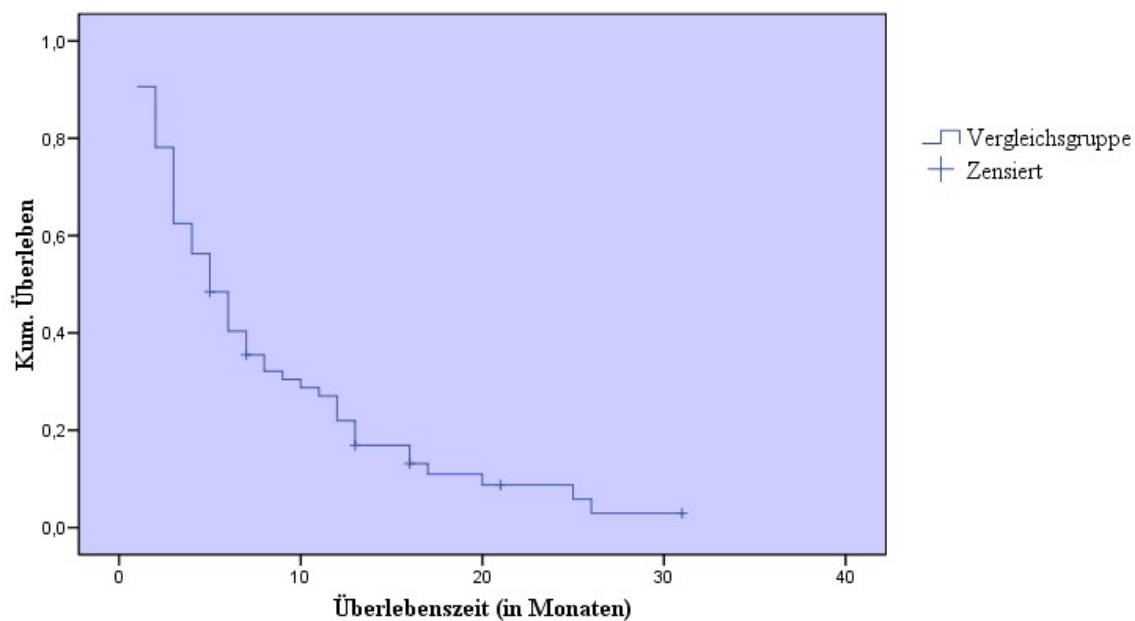


Abb. 20 Kumulative Überlebenszeit nach Kaplan-Meier bei fortgeschrittenem Magentumor und einer Behandlung nach etabliertem nicht-kurativem Konzept (Vergleichsgruppe)

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	zensiert	
n	Prozent	n	Prozent
64	58	6	9,4%

			Statistik	Standardfehler
Überlebenszeit (in Monaten)	Mittelwert		7,47	0,840
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	5,79	
		Obergrenze	9,15	
	5% getrimmtes Mittel		6,75	
	Median		5,00	
	Varianz		45,174	
	Standardabweichung		6,721	
	Minimum		1	
	Maximum		31	
	Spannweite		30	
	Interquartilbereich		9	
	Schiefe		1,558	0,299
	Kurtosis		2,233	0,590

Abb. 21 Deskriptive Analyse der Überlebenszeiten der Patienten der Vergleichsgruppe

#### 4.5.3. Vergleich der Überlebenszeiten zwischen den Patienten der Studien- und der Vergleichsgruppe

Im direkten Vergleich der kumulativen Überlebenszeiten der Patienten der Studien- und der Vergleichsgruppe wird ersichtlich, dass die Kurve der Vergleichsgruppe deutlich steiler abfällt als die der Studiengruppe. Dieser Unterschied erweist sich auch im Log-Rank-Test als statistisch signifikant ( $p = 0,0000054$ ).

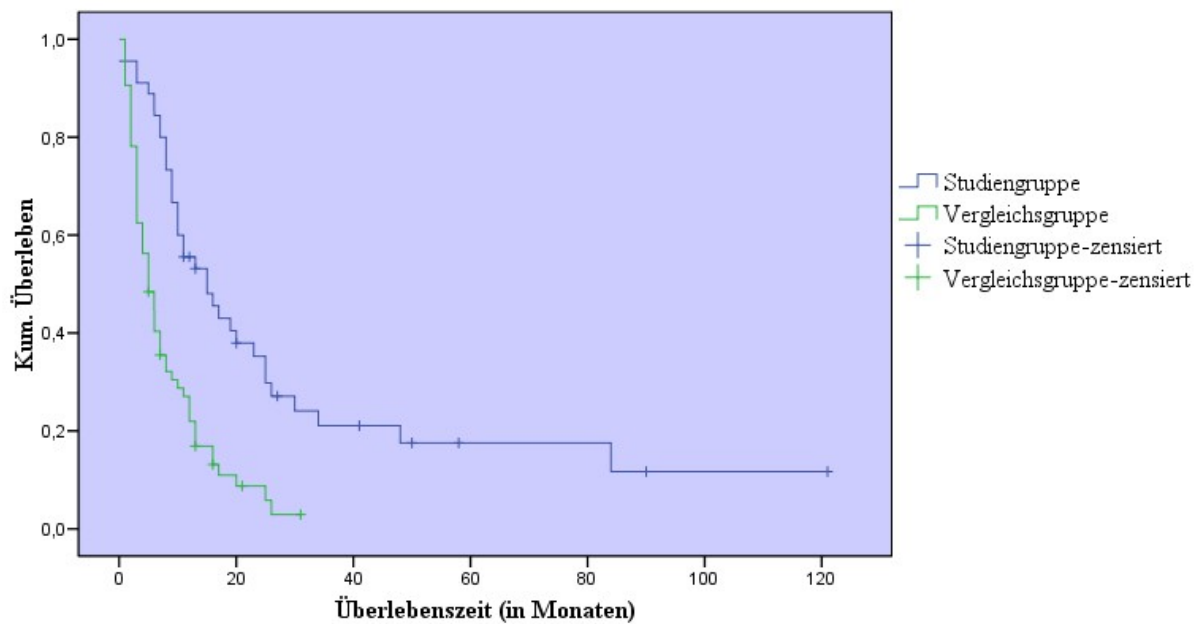


Abb. 22 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten der Studien- und der Vergleichsgruppe in Abhängigkeit von der Zeit nach Erstdiagnosestellung; univariate Analyse

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
	n	Prozent	n	Prozent
Studien-	45	35	10	22,2%
Vergleichs-	64	58	6	9,4%
Gesamt	109	93	16	14,7%

### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Gruppe	Mittelwert (a)				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall	
			untere Grenze	obere Grenze			untere Grenze	obere Grenze
Studien-	31,401	6,238	19,175	43,628	15,000	3,621	7,903	22,097
Vergleichs-	8,133	0,979	6,214	10,052	5,000	0,787	3,458	6,542
Gesamt	19,174	3,274	12,757	25,591	8,000	1,135	5,776	10,224

(a) Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

### Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	20,702	1	0,0000054

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von „Gruppe“.

Abb. 23 Univariate Analyse der Überlebenszeiten der Patienten der Studien- und der Vergleichsgruppe

#### 4.5.4. Univariate Analyse der Prognosefaktoren der Studiengruppe

Bei der univariaten Analyse der Prognosefaktoren mit Hilfe des Log-Rank-Tests zeigte der Parameter Alter ( $p=0,014$ ) einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben. Die unter 70-jährigen Patienten wiesen mit einer medianen Überlebenszeit von 19 Monaten (95%-Konfidenzintervall 5,4-32,59) einen konstanten Überlebensvorteil gegenüber den über 70-jährigen Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von 9 Monaten (95%-Konfidenzintervall 5,3-12,67) auf. Zwar wiesen der T-Status ( $p=0,005$ ) und das

Tumorstadium nach UICC ( $p=0,002$ ) eine statistische Signifikanz auf, bei genauerer Betrachtung der Daten wird jedoch ersichtlich, dass aufgrund der kleinen Fallzahl der Tumorstadien II bis IIIB (insgesamt 9%) keine klinische Relevanz abgeleitet werden kann. Bezüglich des Geschlechts hatten die Männer eine mediane Überlebenszeit von 19 Monaten und die Frauen von 11 Monaten. Dieser Unterschied erwies sich im Log-Rank-Test allerdings als nicht signifikant. Ebenso konnte der Tumorstadium ( $p=0,355$ ), dem histologischen Status nach Laurén ( $p=0,705$ ), dem Lymphknotenstatus ( $p=0,456$ ) und dem operativen Vorgehen ( $p=0,622$ ) kein statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit zugeordnet werden.

Tab. 17 Ergebnisse der univariaten Analyse der Prognosefaktoren bei Patienten mit elektiver nicht-kurativer Magenresektion

Prognosefaktoren	p-Wert nach Log-Rank	Signifikanz
Laurén	0,705	n.s.
Tumorstadium	0,355	n.s.
T-Status	0,005	s.
N-Status	0,456	n.s.
Tumorstadium nach UICC	0,002	s.
Alter	0,014	s.
Geschlecht	0,534	n.s.
operatives Vorgehen	0,622	n.s.

Im Folgenden werden die univariaten Analysen der Prognosefaktoren dargestellt. Dabei erfolgt zuerst eine Darstellung der mit SPSS<sup>®</sup> errechneten Daten und im Anschluss die graphischen Darstellungen in Form von Überlebensdiagrammen nach Kaplan-Meier.

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Tumorstage	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	zensiert	
			n	Prozent
Antrum	15	13	2	13,3%
Fundus	2	2	0	0%
Kardia	18	12	6	33,3%
Korpus	8	7	1	12,5%
Stumpf	2	1	1	50,0%
gesamt	45	35	10	22,2%

### Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeiten

Tumorstage	Mittelwert (a)				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			untere Grenze	obere Grenze			untere Grenze	obere Grenze
Antrum	15,250	2,420	10,508	19,992	15,000	5,152	4,901	25,099
Fundus	9,000	1,000	7,040	10,960	8,000	.	.	.
Kardia	39,186	8,774	21,990	56,383	16,000	7,253	1,784	30,216
Korpus	26,875	13,181	1,041	52,709	7,000	2,121	2,842	11,158
Stumpf	17,000	,000	17,000	17,000	17,000	.	.	.
gesamt	31,401	6,238	19,175	43,628	15,000	3,621	7,903	22,097

(a) Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

### Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	4,394	4	0,355

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von „Tumorstage“

Abb. 24 Univariate Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorstage

## Zusammenfassung der Fallverarbeitung

T-Status	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			n	Prozent
2a	2	1	1	50,0%
2b	7	2	5	71,4%
2x	5	5	0	,0%
3	14	11	3	21,4%
4	14	13	1	7,1%
n.k.	3	3	0	,0%
gesamt	45	35	10	22,2%

## Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeiten

T-Status	Mittelwert (a)				Median			
	Schätzer	Standard fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
2a	18,500	6,010	6,720	30,280	10,000	.	.	.
2b	42,143	9,238	24,035	60,250	.	.	.	.
2x	6,600	1,288	4,075	9,125	6,000	1,095	3,853	8,147
3	27,448	9,549	8,733	46,164	11,000	5,181	,846	21,154
4	26,357	7,694	11,277	41,438	17,000	7,483	2,333	31,667
n.k.	18,000	4,041	10,079	25,921	15,000	1,633	11,799	18,201
Gesamt	31,401	6,238	19,175	43,628	15,000	3,621	7,903	22,097

(a) Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

## Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz.
Log Rank (Mantel-Cox)	16,864	5	0,005

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von „T-Status“.

Abb. 25 Univariate Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom T-Status

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

N-Status	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	zensiert	
			n	Prozent
1	11	8	3	27,3%
2	15	13	2	13,3%
3	12	9	3	25,0%
n.k.	7	5	2	28,6%
gesamt	45	35	10	22,2%

### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

N-Status	Mittelwert (a)				Median			
	Schätzer	Standard fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard fehler	95%-Konfidenzintervall	
			untere Grenze	obere Grenze			untere Grenze	obere Grenze
1	37,000	10,077	17,249	56,751	25,000	11,010	3,421	46,579
2	24,600	9,470	6,039	43,161	10,000	2,441	5,216	14,784
3	19,567	5,631	8,530	30,603	11,000	4,724	1,741	20,259
n.k.	22,036	4,692	12,839	31,233	26,000	8,313	9,706	42,294
gesamt	31,401	6,238	19,175	43,628	15,000	3,621	7,903	22,097

(a) Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

### Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	2,610	3	0,456

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von „N-Status“.

Abb. 26 Univariate Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom N-Status

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Tumorstadium nach UICC	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	zensiert	
			n	Prozent
übrige Stadien	4	4	0	0%
IV	41	31	10	24,4%
gesamt	45	35	10	22,2%

### Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeiten

UICC	Mittelwert (a)				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall	
			untere	obere			untere	obere
			Grenze	Grenze			Grenze	Grenze
0	5,500	2,398	0,800	10,200	3,000	4,500	0	11,820
1	33,928	6,714	20,768	47,088	16,000	3,451	9,236	22,764
gesamt	31,401	6,238	19,175	43,628	15,000	3,621	7,903	22,097

(a) Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

### Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	9,659	1	0,002

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von „Tumorstadium“.

Abb. 27 Univariate Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Tumorstadiums nach UICC



## Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Alter	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	zensiert	
			n	Prozent
0	31	22	9	29,0%
1	14	13	1	7,1%
gesamt	45	35	10	22,2%

0 = unter 70 Jahre

1 = über 70 Jahre

## Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Alter	Mittelwert (a)				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler (Zeichenfehler)	95%- Konfidenzintervall	
			untere Grenze	obere Grenze			untere Grenze	obere Grenze
0	39,163	8,331	22,835	55,491	19,000	6,935	5,408	32,592
1	12,214	1,901	8,488	15,940	9,000	1,871	5,333	12,667
gesamt	31,401	6,238	19,175	43,628	15,000	3,621	7,903	22,097

(a) Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

## Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheits-grade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	6,032	1	0,014

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von „Alter“.

Abb. 28 Univariate Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alters

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

1 = male	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	zensiert	
			n	Prozent
0	14	12	2	14,3%
1	31	23	8	25,8%
gesamt	45	35	10	22,2%

### Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeiten

Geschlecht	Mittelwert (a)				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall	
			untere Grenze	obere Grenze			untere Grenze	obere Grenze
0	25,690	9,542	6,988	44,393	11,000	3,742	3,666	18,334
1	29,835	5,979	18,115	41,554	19,000	5,398	8,421	29,579
Gesamt	31,401	6,238	19,175	43,628	15,000	3,621	7,903	22,097

(a) Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

### Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheits-grade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	0,388	1	0,534

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die Geschlechter.

Abb. 29 Univariate Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Vorgehen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	zensiert	
			n	Prozent
Distale Resektion	6	4	2	33,3%
Erweiterte Gastrektomie	11	10	1	9,1%
Gastrektomie	21	15	6	28,6%
Proximale Resektion	7	6	1	14,3%
gesamt	45	35	10	22,2%

### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Vorgehen	Mittelwert (a)				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall	
			untere Grenze	obere Grenze			untere Grenze	obere Grenze
distale Resektion	36,167	13,561	9,587	62,746	26,000	17,000	0	59,320
erweiterte Gastrektomie	34,091	10,604	13,308	54,874	19,000	8,257	2,816	35,184
Gastrektomie	18,475	4,023	10,590	26,360	13,000	3,037	7,047	18,953
proximale Resektion	18,857	6,352	6,408	31,306	10,000	0,655	8,717	11,283
gesamt	31,401	6,238	19,175	43,628	15,000	3,621	7,903	22,097

(a) Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

### Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheits-grade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	1,767	3	0,622

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Operationsverfahren.

Abb. 30 Univariate Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom jeweiligen operativen Vorgehen

## Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Lauren	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	zensiert	
			n	Prozent
Diffus	23	18	5	21,7%
intestinaler Typ	21	17	4	19,0%
Mischtyp	1	0	1	100,0%
gesamt	45	35	10	22,2%

## Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	0,700	2	0,705

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Tumortypen nach Lauren.

Abb. 31 Univariate Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Tumortypen, Einteilung nach der Laurén-Klassifikation

## Überlebensdiagramme nach Kaplan-Meier

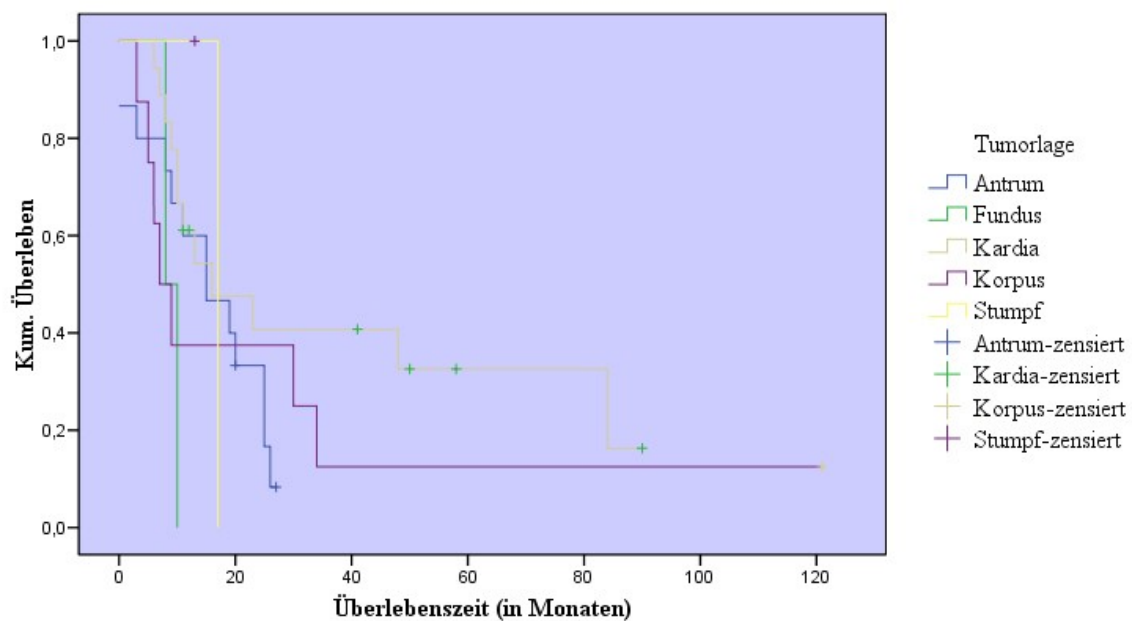


Abb. 32 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der Tumorlage

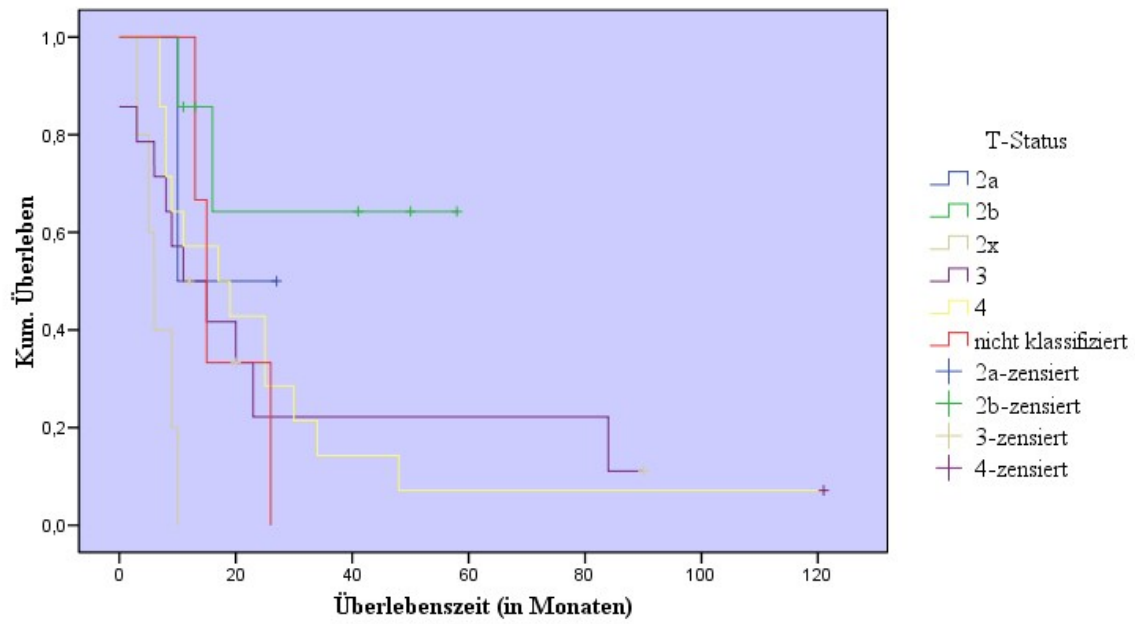


Abb. 33 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom T-Status

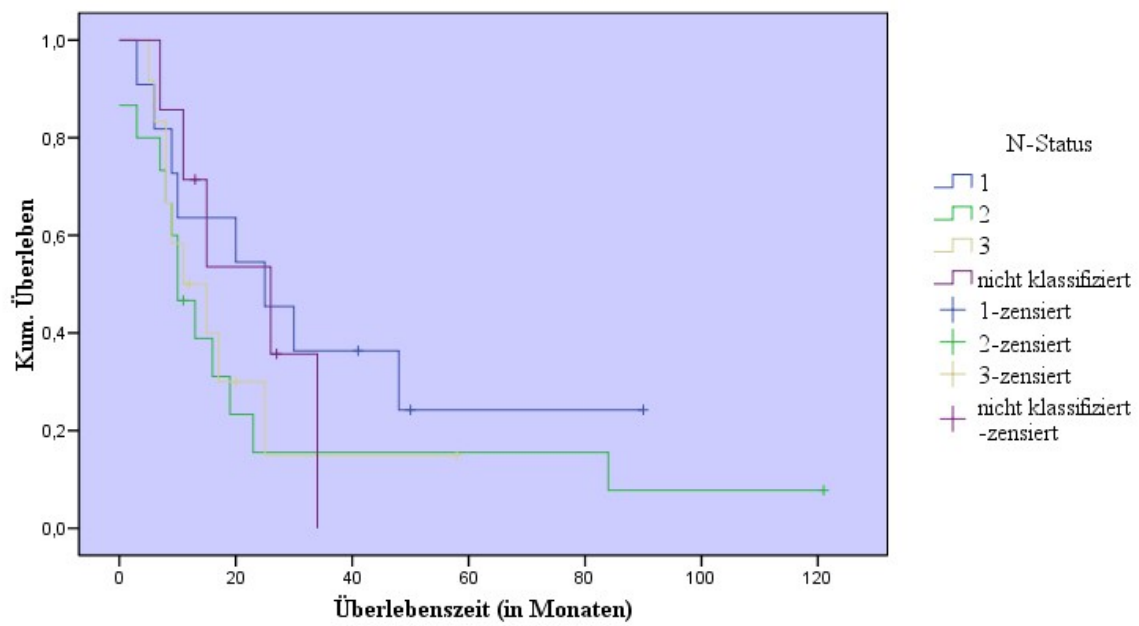


Abb. 34 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom N-Status

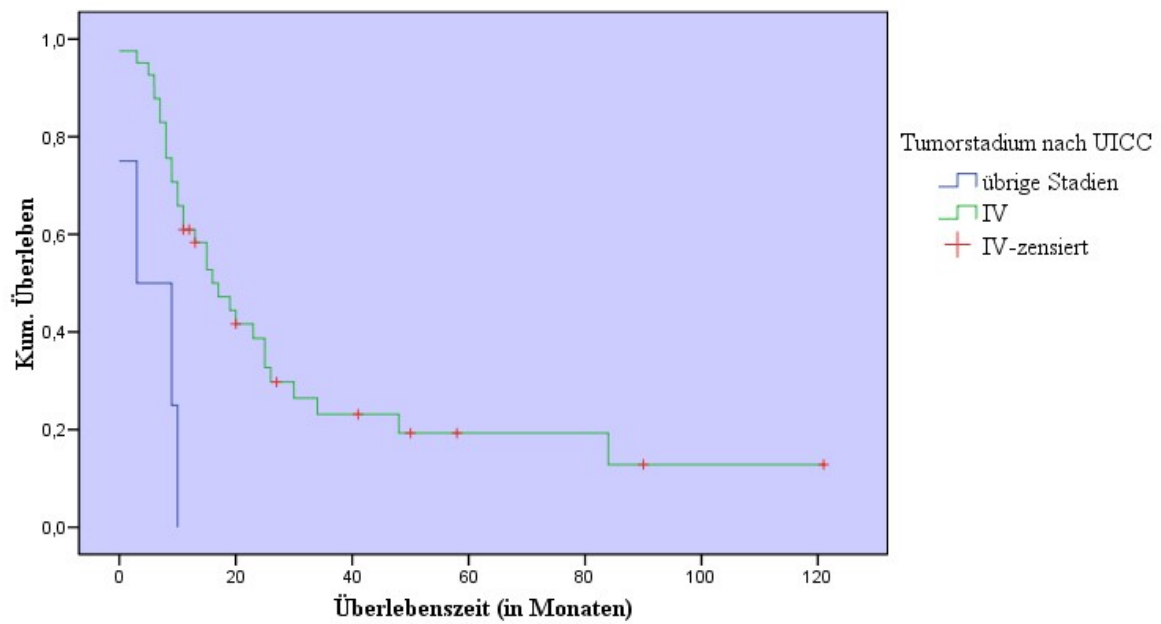


Abb. 35 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Tumorstadiums nach UICC

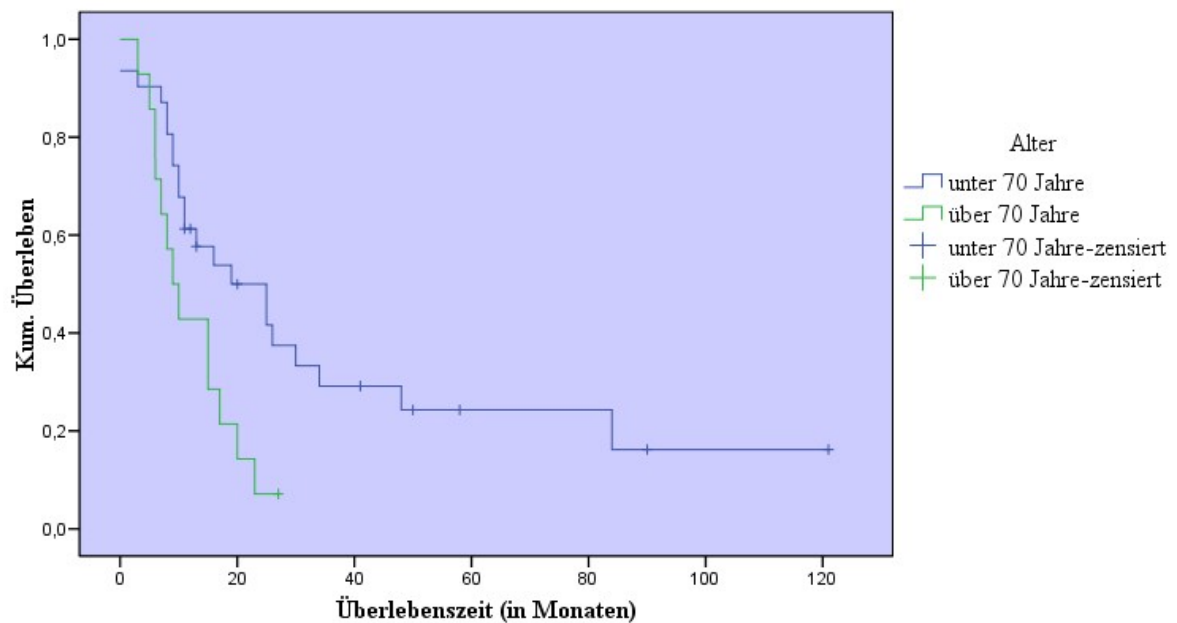


Abb. 36 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Alters

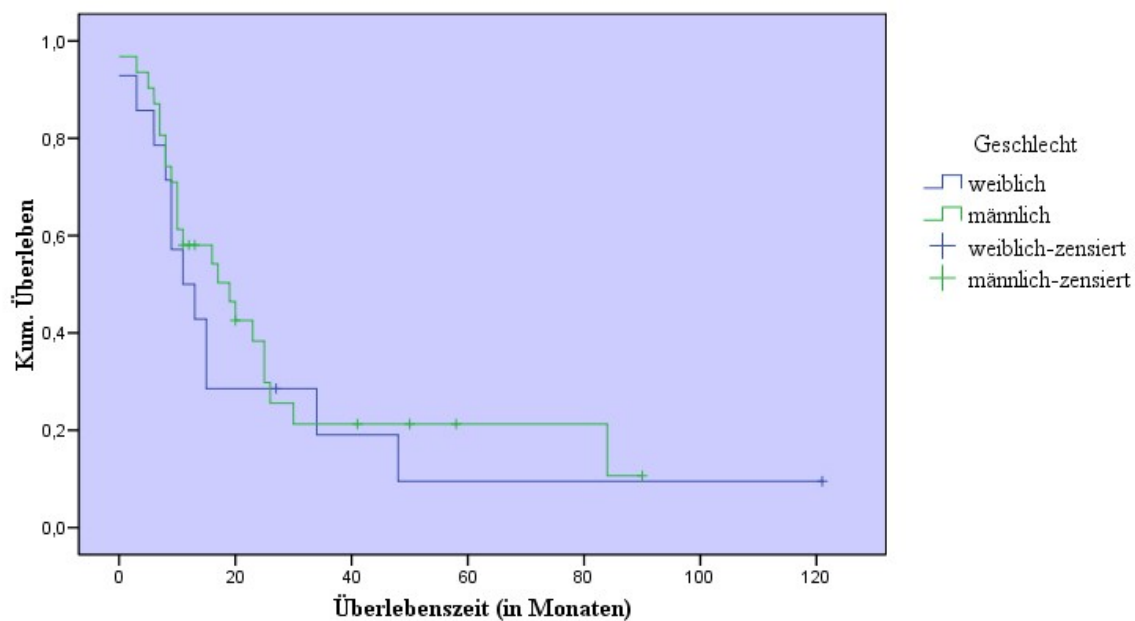


Abb. 37 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Geschlecht

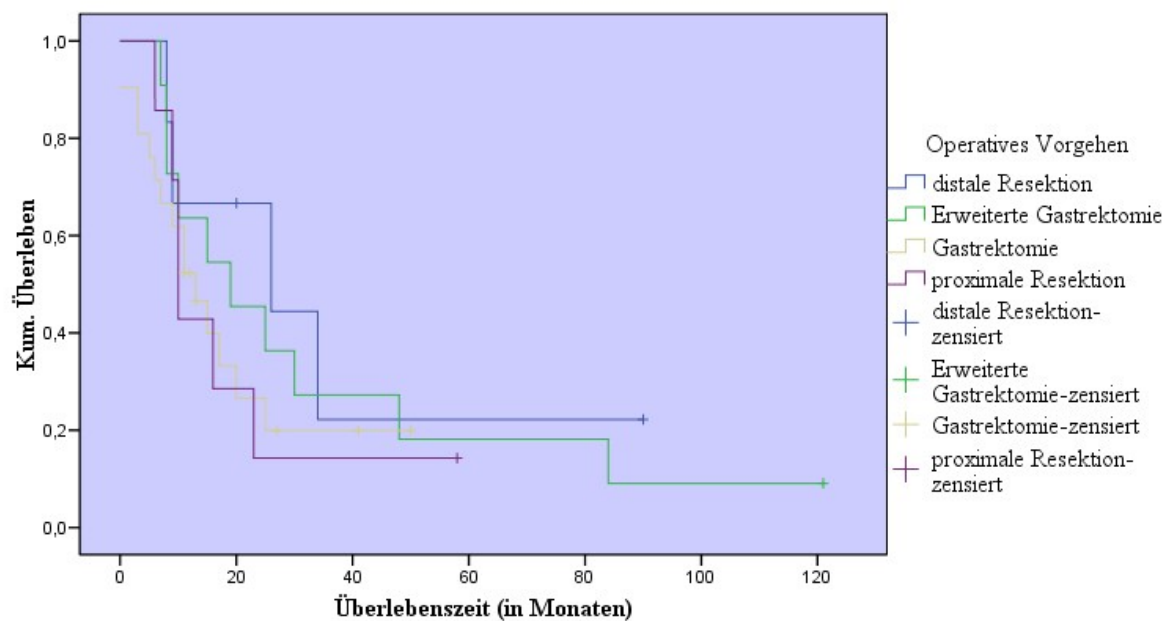


Abb. 38 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen

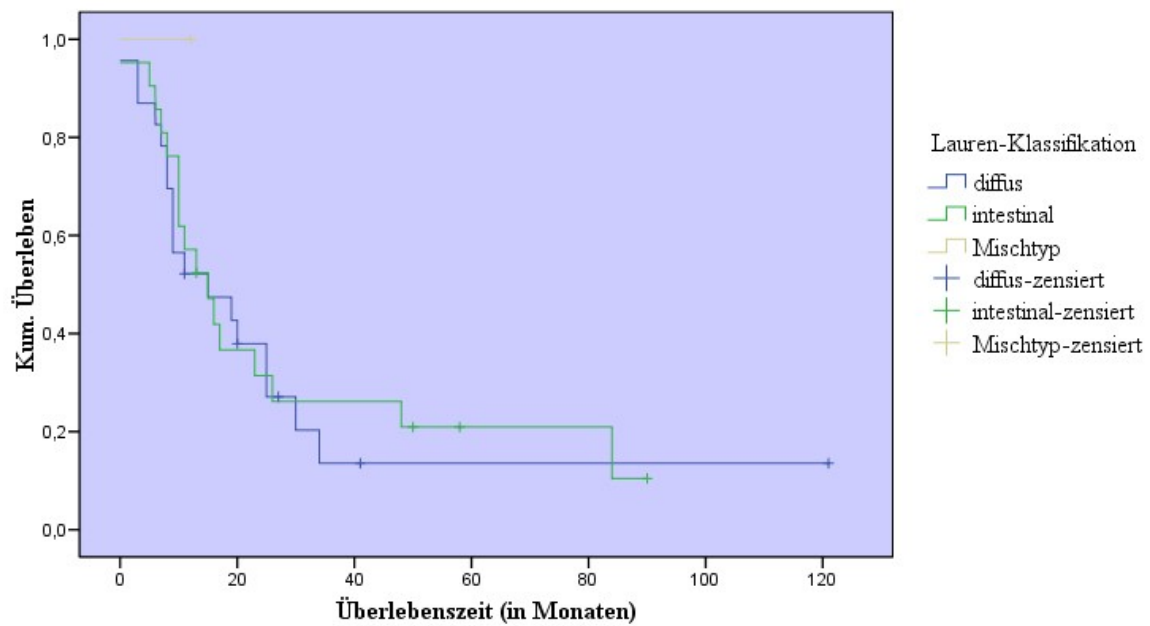


Abb. 39 Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Tumortyp, Einteilung nach der Laurén-Klassifikation

#### 4.6. Datenanalyse internationaler Studien

Die Literaturrecherche ergab insgesamt 19 Studien, die sich mit einer nicht-kurativen Magenresektion beschäftigten. Der Übersicht halber erfolgte die Darstellung der Studienergebnisse in tabellarischer Form. Die bereits benannten Studien wurden nochmals analysiert und die Tabelle um weitere Informationen ergänzt.

Es konnten 15 komplette wissenschaftliche Arbeiten im PDF-Format gefunden und bearbeitet werden. Die übrigen 4 Studien lagen nur in Form eines Abstracts vor, darunter ein bisher nur als Paper im Mai 2011 erschienener Artikel.



Tab. 18 Zusammenfassung der Daten internationaler Studien zur nicht-kurativen Magenresektion

<b>Autoren</b>	<b>Jahr (Zeit- raum)</b>	<b>Patienten- zahl (n)</b>	<b>mediane ÜLZ (Monate)</b>	<b>perioperative Morbidität (%)</b>	<b>perioperative Mortalität (%)</b>	<b>medianes Alter (Jahre)</b>	<b>Besonderheiten:</b>
Zhang et al.	2011 (1991- 2005)	197	16,4	24,3	3,0	n.a. (bisher nur als Paper veröffentlicht)	medianes Überleben bei nicht-kurativ resezierten Patienten signifikant höher als nach explorativer Laparotomie, Jejunostomie oder ohne Chirurgie (p<0,05)
Kunisaki et al.	2008 (1992- 2003)	164	9	15	2	64,1 (53-75)	keine Ch.: n=69 neoadj. Ch: n=58 adj. Ch: n=37, die 1-, 3- u. 5-Jahres-ÜLZ lag bei 37,7%, 16,7% bzw. 5,0%
Lin et al.	2008 (1994- 2001)	183	20 ohne adj. Ch. 30 mit adj. Ch.	n.a.	n.a.	60	112 Patienten erhielten eine adj. Ch, deren 1- 3- u. 5-Jahres-ÜLZ lag bei 85,7%, 32,1% bzw. 8,9%
Mizutani et al.	2007 (1992- 2004)	13	12 (358 Tage)	61,5	0	65,3	Nicht-kurative Resektion bei Pylorusstenose, Keine Ch.: n=7, adj. Ch.: n=6
Onate-Ocana et al.	2007 (1987- 2005)	71	12,4	32	8,5	55,4	7 Patienten erhielten eine nicht-kurative Chemotherapie, 8 Patienten erhielten eine nicht-kurative Radiotherapie

Lim et al.	2007 (1989-2001)	63	13	n.a.	n.a.	n.a.	Überlebensvorteile nach nicht-kurativer Magenresektion scheinen für ostasiatische und unter 60-jährige Patienten zu bestehen.
Nazli et al.	2007 (1997-2004)	29	10,4	35	27	58	Nicht-kurative Magenresektionen tragen trotz Kriterien der Inkurabilität zu einer Prognoseverbesserung i.S.e. ÜLZ-Verlängerung bei
Saidi et al.	2006 (1990-2000)	24	13,2	33,3	8,3	57	Resektion mit adjuvanter Therapie n=9, mittlere ÜLZ 16,3 Monate; alleinige Resektion n=13, mittlere ÜLZ 8,5 Monate
Kotan et al.	2005 (1994-2000)	83	12,8	86,7*	9,6	54,6 (43-66)	*davon 20,5% Wundkomplikationen und 25% pulmonale Komplikationen
Miner et al.	2004 (1985-2001)	147	8,3	42	7	63 (27-92)	Kritik an unpräzisem Gebrauch des Begriffes „palliativ“; Patienten über 65 Jahre und solche, bei denen bereits präoperativ eine nicht-kurative Indikation bestand hatten ein signifikant vermindertes Gesamtüberleben

Medina-Franco et al.	2004 (1995-2000)	40	13	26	2,5	56 (41-70)	Patienten erhielten zusätzlich zur nicht-kurativen Magenresektion eine Ch. und hatten damit eine signifikant bessere Symptomlinderung
Wang et al.	2002 (1994-2000)	257	9,5	24,5	6,2	63,2	102 Patienten mit adj. Ch. lebten signifikant länger als die Pat. ohne C, $p < 0,0001$
Hartgrink et al.	2002 (1989-1993)	156	8,1	38	12	65 (30-86)	Überlebensvorteil für Patienten unter 70 Jahren und mit nur einem vorliegenden Kriterium der Inkurabilität
Hanazaki et al.	2001 (n.a.)	84	20,6	n.a.	n.a.	n.a.	bei Lebermetastasierung kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der ÜLZ zwischen n-k. G. 8.4 Mo. vs. nichtresezierende OP 4.6 Mo.
Monson et al.	1991 (1980-1989)	53	19	12	8	66 (40-84)	Lebensqualität nach totaler n-k. G. gut 59% mäßig 28% schlecht 13%
Haugstvedt et al.	1989 (n.a.)	182	9 (UICC III) 6 (UICC IV)	n.a.	13	n.a.	Postoperative Mortalität „nicht-kurative Resektion“ = „nichtresezierende Verfahren“

Bozzetti et al.	1987 (1965-1980)	61	8	n.a.	11,5	n.a.	5-Jahres-Überlebensrate nach n-k. G. 6%
Meijer et al.	1983 (1965-1981)	26	9,5	n.a.	7,6	63,8 (44-80)	Lebensqualität nach n-k. G. gut n=13 (50%) mäßig n=7 (27%), schlecht n=4 (15%)
Lawrence et al.	1958 (1941-1955)	108, davon subt. G. n=67, tot. G. n=41	9  9,5 (subt. G.)  8,2 (tot. G.)	n.a.	  18,5 (subt. G.)  27,7 (tot. G.)	n.a.	Grad der erreichten Palliation nach subt. G. (57 von 67 evaluierbar): gut (SE > 6 Mo.) n=18 (31,6%), ausreichend (SE 3-6 Mo.) n=14 (24,6%), begrenzt (SE < 3 Mo.) n=12 (21,1%) keine Linderung n=13 (22,8%)

Ch. = Chemotherapie, adj. Ch. = adjuvante Chemotherapie, neoadj. Ch. = neoadjuvante Chemotherapie, subt. G. = subtotale Gastrektomie, tot. G. = totale Gastrektomie, SE = Symptomerleichterung, n-k. G. = nicht-kurative Gastrektomie

## 5. Diskussion

Beschäftigt man sich mit nicht-kurativen Magenresektionen, so findet man sich bei den geschichtlichen Anfängen der Magen Chirurgie wieder. Diese gehen auf die am 09. April 1879 in Paris erstmalig durchgeführte „operative Entfernung krebsig entarteter Abschnitte der Magenwand“ (Meyers Konversations-Lexikon 1888) durch Jules Émile Péan zurück, der an seinem Patienten eine Pylorus-Resektion aufgrund einer Magenausgangsstenose vornahm, die der Patient um vier Tage überlebte (Schumpelick und Schreiber 1985). Weitaus erfolgreicher war Christian Albert Theodor Billroth, dem am 29. Januar 1881 die erste Magenteilresektion bei einer Patientin mit Magenkrebs gelang und diese den Eingriff um 4 Monate überlebte, bis sie schließlich an einer diffusen Metastasierung verstarb (Helmer 1982).

Magenkarzinome präsentierten sich damals wie heute in den meisten Fällen in einem fortgeschrittenen Stadium mit einer schlechten Prognose und einer meist nicht-kurativen Situation. Eine chirurgische Intervention ist den tumorbedingten Komplikationen vorbehalten.

In 50% aller nicht resezierten Magenkarzinome treten schwerwiegende tumorassoziierte Komplikationen auf, fast immer sind invasive Behandlungsverfahren erforderlich. Häufig versagen diese Behandlungsverfahren, so dass palliative Operationen erforderlich werden, die als Notfalleingriffe oft mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden sind.

Ein elektiver Eingriff mit nicht-kurativem Hintergrund, also vor dem Auftreten schwerwiegender Komplikationen und zu einem hinsichtlich des Allgemeinzustandes günstigerem Zeitpunkt wird in der Literatur nach wie vor kontrovers diskutiert. Chirurgische Eingriffe unter nicht-kurativer Intention sind traditionellerweise der Behandlung therapierefraktärer, vitaler Tumorkomplikationen vorbehalten.

Ziel dieser Arbeit war es, den Stellenwert einer nicht-kurativen Magenresektion beim fortgeschrittenen Magenkarzinom anhand des eigenen Patientenkollektivs unter Berücksichtigung der Morbidität, Mortalität und Lebenszeitverlängerung herauszuarbeiten und diese Ergebnisse in Bezug zu Ergebnissen anderer internationaler Studien auf dem Gebiet der nicht-kurativen Magenresektion zu setzen und zu diskutieren.

## 5.1. Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit

### 5.1.1. Diskussion der patientenbezogenen Daten

Anhand der Krankenunterlagen wurden retrospektiv die Daten von insgesamt 109 Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom erfasst, von denen 45 Patienten eine elektive nicht-kurative Magenresektion (Studiengruppe) und 64 Patienten eine primär nicht-chirurgische Behandlung nach etabliertem palliativem Konzept (Vergleichsgruppe) erhielten. Die retrospektive Analyse umfasst einen Zeitraum von 5 Jahren (2004-2009).

Betrachtet man die Altersstruktur aller 109 Patienten, so wird ersichtlich, dass 14 Patienten aus der Studiengruppe und 28 Patienten aus der Vergleichsgruppe älter als 70 Jahre waren und somit der Patientenanteil der über 70-jährigen insgesamt bei 39% liegt.

In der Studiengruppe wurden alle Patienten operiert, die prozentuale Verteilung der über 70-jährigen entspricht deshalb mit 31% der Häufigkeit der operierten über 70-jährigen.

In der Vergleichsgruppe wurde nur ein Teil der Patienten einem operativen Eingriff unterzogen. Von diesen 28 operierten Patienten waren wiederum 9 Patienten 70 Jahre oder älter; dies entspricht einem Anteil der 70- oder über 70-jährigen operierten Patienten innerhalb der Vergleichsgruppe von 32%.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in der Studiengruppe 31% und in der Vergleichsgruppe 32% der Patienten zum Zeitpunkt der Operation das 70. Lebensjahr begonnen oder bereits überschritten hatten. Dies lässt sich durch den demographischen Wandel mit zunehmend älteren und alten Patienten, aber auch durch das deutlich verbesserte Operationsmanagement mit geringerer Narkosebelastung, weiterentwickelten Operationsverfahren und modernerer OP-Ausstattung sowie einem insgesamt verbesserten Management perioperativer Komplikationen erklären, was eine Erweiterung der Operationsindikation älterer Patienten ermöglicht hat.

In beiden Gruppen lag ein höherer Anteil männlicher Patienten vor (Studiengruppe: Männer 31 vs. Frauen 14, m:w = 2,2:1; Vergleichsgruppe: Männer 33 vs. Frauen 31, m:w = 1,1:1),

was sich durch das Geschlechterverhältnis der Inzidenzrate erklären lässt, die bei etwa m:w 1,5:1 liegt (Robert Koch Institut 2010).

Der durchaus hohe Frauenanteil in der Vergleichsgruppe lässt sich möglicherweise durch eine höhere Lebenserwartung des weiblichen Geschlechts erklären (Frauen 82,4 vs. Männer 77,2 Jahre) (Statistisches Bundesamt 2009). In der Vergleichsgruppe hatten 28 Patienten das 70. Lebensjahr bereits vollendet, davon waren 19 Patienten weiblich (68%). Im Vergleich dazu befanden sich in der Studiengruppe nur 14 Patienten mit vollendetem 70. Lebensjahr, davon wiederum 9 Frauen. Hieraus ergibt sich für die Frauen ein prozentualer Anteil von 64%, der dem Frauenanteil in der Vergleichsgruppe annähernd entspricht.

#### 5.1.2. Diskussion der tumorbezogenen Daten

##### *Lokalisation*

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik wurde bei allen Patienten eine Endoskopie zur Bestimmung der Tumorlokalisierung und zur Veranlassung notwendiger histopathologischer Untersuchungen durchgeführt.

Bei 40% der Patienten in der Studiengruppe war der Tumor dem Kardiabereich zuzuordnen, dicht gefolgt vom Antrumbereich mit 33%. Mit 18% etwas weniger häufig betroffen war der Magenkorpus und mit nur jeweils 4% lag der Tumor im Fundus beziehungsweise im Magenstumpf (bei vorausgegangener partieller Gastrektomie).

Die vorliegenden Daten unterstreichen die in den letzten Jahren beobachtete Tendenz, dass sich Magenkarzinome zunehmend in den proximalen Anteilen des Magens finden und spiegeln die bislang bevorzugt betroffene Lokalisation im Antrum wider (Blot et al. 1991, Wilke et al. 2006).

##### *Histologische Einteilung nach Laurén*

Diffuse Magenkarzinome waren in unserer Studiengruppe gering häufiger vertreten als Karzinome vom intestinalen Typ (51% diffus vs. 47% intestinal, 2% Mischtyp.)

Diese Verteilung spiegelt sich auch in der Literatur wider, wonach in den letzten Jahren - insbesondere in der westlichen Welt - eine Inzidenzabnahme des intestinalen bei einer Zunahme des diffusen Typs verzeichnet werden konnte und mittlerweile eine nahezu gleiche Häufigkeit des diffusen wie des intestinalen Typs besteht (Wilke et al. 2006).

### *Tumorstadium*

Die Mehrheit der Patienten (91%) befand sich im klinischen Stadium IV nach UICC. Dieser hohe Anteil ergibt sich selektionsbedingt aus der Intention der nicht-kurativen Behandlung und der Fragestellung dieser Arbeit. Von den übrigen Patienten befanden sich 2 Patienten (4%) im Stadium II und jeweils 1 Patient im Stadium IIIA beziehungsweise IIIB. Trotz des niedrigen UICC-Stadiums der letzt genannten Patienten befanden sich diese ebenfalls in einer nicht-kurativen Situation. Bei einem Patient im Stadium II wurde postoperativ histopathologisch eine Invasion in das Venensystem (Venangiose) diagnostiziert, zudem bestand bei diesem Patienten mit bereits fortgeschrittener Tumorausbreitung ein mikroskopischer Residualtumor im oralen Absetzungsrand. Bei zwei weiteren Patienten wurde eine lymphovaskuläre Invasion (Lymphangiose) nachgewiesen, davon befanden sich ein Patient im Stadium II und ein anderer im Stadium IIIA. Bei dem in Stadium IIIB befindlichen Patienten mit ebenfalls bereits ausgedehntem Tumorbefund lagen sowohl eine Lymph- als auch eine Venangiose vor und es wurde ein mikroskopischer Residualtumor im duodenal subserösen Absetzungsrand beschrieben. Bei einem Teil der Patienten ergab sich eine nicht-kurative Situation somit erst intra- bzw. postoperativ.

### *Differenzierungsgrad*

Das histopathologische Grading ergab bei 80% der Patienten ein schlecht differenziertes Adenokarzinom, weitere 13% hatten eine mäßig differenzierte Form und bei einem Patienten fand sich ein gut differenziertes Karzinom. Laut Angaben in der Fachliteratur treten Adenokarzinome mit einer Häufigkeit von 95% auf, was nahezu deckungsgleich ist mit der in diesem Patientenkollektiv beobachteten von 94% (Wilke et al. 2006).

Zudem konnte bei 13% der Patienten ein Siegelringzellkarzinom und bei weiteren 11% zumindest vereinzelte bis reichliche Siegelringzellen gefunden werden, so dass auch hier die in der Literatur beschriebene Häufigkeit von 20% nachvollzogen werden kann (Meyer und Öfner 2008).

Mit 4% liegt die im untersuchten Patientenkollektiv beobachtete Häufigkeit von undifferenzierten Karzinomen etwas höher als in der Literatur (<1%), was einerseits durch die kleine Fallzahl und andererseits durch die ausschließliche Betrachtung fortgeschrittener Karzinome bedingt sein kann (Wilke et al. 2006).



### 5.1.3. Diskussion der operativen Daten

#### Chirurgisches Resektionsausmaß

In der Studiengruppe wurde eine Gastrektomie mit einem Anteil von 71% (davon 24% als erweiterte Gastrektomie) deutlich häufiger angewandt als eine partielle Magenresektion (proximale und distale Magenresektion) mit 29%.

Die Gastrektomie stellt in der Breite der medizinischen Versorgung derzeit das Standardverfahren beim fortgeschrittenen Magenkarzinom dar, der relativ hohe Anteil an 2/3-Resektionen ist durch den nicht-kurativen Therapieansatz zu erklären, bei dem die Einhaltung von tumorfreien Sicherheitsabständen und die systematische Lymphadenektomie eine geringere Bedeutung haben.

In der Vergleichsgruppe wurden 28 Patienten operiert, davon erhielten 12 Patienten eine Gastroenterostomie (11%), jeweils ein Patient eine Ileosigmoido- bzw. Ileotransversostomie (0,01%), drei Patienten wurden notfallreseziert (3%) und 11 Eingriffe wurden als explorative Laparotomie beendet (10%).

Ein Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe zeigt, dass sich ein großer Anteil der Patienten in der Vergleichsgruppe im Verlauf der Erkrankung einem operativen Eingriff - meist aufgrund von Tumorkomplikationen - unterziehen musste.

Oftmals wird in der Literatur eine nicht-kurative Resektion abgelehnt, um den ohnehin schon mit schlechter Prognose und nur noch kurzer Lebenserwartung behafteten Patienten einen längeren Krankenhausaufenthalt zu ersparen. Dabei bleibt unberücksichtigt, welcher Anteil der Patienten, die eine ursprünglich nicht-resezierende Therapie erhalten sollten, früher oder später doch eines operativen Eingriffs bedarf. Im eigenen Patientenkollektiv macht dieser, der Vergleichsgruppe angehörende Patientenanteil insgesamt 44% aus (28 von 64 Patienten). Von diesen 28 Patienten verstarben 5 Patienten postoperativ. Somit bedarf es in diesem Punkt einer differenzierten Betrachtungsweise.

#### 5.1.4. Diskussion des postoperativen Verlaufs und der Komplikationen

Während sich in der Studiengruppe zwei perioperative Todesfälle ereigneten, gab es in der Vergleichsgruppe insgesamt 5 Patienten, die postoperativ verstarben. Die Mortalität lag somit in der Vergleichsgruppe höher als in der Studiengruppe (Studiengruppe 4% vs. Vergleichsgruppe 18%). In der Literatur wird die Mortalität für nicht-kurative Resektionen mit Werten zwischen 2,6% (Medina-Franco et al. 2004) und 6% (Miner et al. 2004) beschrieben.

Die beobachteten Ergebnisse lassen sich damit erklären, dass bei Notfallresektionen oder dringenden Umgehungsoperationen aufgrund einer Tumorstenose die Letalität höher liegt, als bei einem gut vorbereiteten, elektiven Eingriff, wie ihn die Patienten der Studiengruppe erhielten. Andererseits muss man aber auch erwähnen, dass die ausgedehnten Operationsverfahren, welche bei den Patienten in der Studiengruppe durchgeführt wurden, durchaus eine höhere Rate peri- und postoperativer Komplikationen hätten erwarten lassen können. Innerhalb der Studiengruppe wies der Großteil der Patienten mit 78% einen komplikationslosen postoperativen Verlauf auf. Bei drei Patienten konnte anhand vorliegender Daten keine Information bezüglich der postoperativen Komplikationen erhoben werden.

Vergleicht man die einzelnen resezierenden Verfahren innerhalb der Studiengruppe miteinander, so fällt auf, dass in der Gruppe der distal resezierten Patienten keine postoperativen Komplikationen auftraten. Eine niedrige Komplikationsrate bei Teilresektionen kann durch einen geringeren chirurgischen Aufwand mit kürzeren Operationszeiten erklärt werden. Im Gegensatz zu distalen Resektionen sind proximale operationstechnisch aufwendiger und mit einer höheren Komplikationsrate behaftet (Böttcher et al. 1999). Dies erklärt die in unserem Patientengut prozentual gesehen ebenfalls hohe Komplikationsrate nach einer proximalen Resektion mit Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz und einer Nachblutung bei insgesamt 7 auf diese Weise operierte Patienten (29%). Der postoperative Verlauf zeigte sich somit nach einer proximalen Resektion in 71% der Fälle komplikationslos. In der Gruppe der gastrektomierten Patienten waren 90% der postoperativen Verläufe komplikationslos, bei den erweitert gastrektomierten Patienten 73%. Die perioperative Morbidität lag insgesamt bei 11%, die perioperative Mortalität bei 4%.

Die häufigste postoperative chirurgische Komplikation stellt in dieser Studie die Anastomoseninsuffizienz dar, die mit einer Häufigkeit von 4% bei Patienten der Studiengruppe auftrat und damit 40% aller Komplikationen ausmachte.

Diese gilt auch in der Literatur als die postoperativ am meisten gefürchtete Komplikation.

Die Anastomoseninsuffizienzen sind bei Patienten der Studiengruppe mit einer Häufigkeit von 4% seltener aufgetreten als laut Fachliteratur (5,8-7,2%, Böttcher et al. 1994, Meyer et al. 2005) zu erwarten gewesen wäre, die Häufigkeit der Anastomoseninsuffizienz an allen auftretenden Operationskomplikationen stimmt exakt mit den Literaturangaben (40%, Meyer und Sauer 2009) überein.

#### 5.1.5. Diskussion der multimodalen Behandlungsstrategien

In der Studiengruppe erhielten insgesamt 78% der Patienten eine Chemotherapie. Diese wurde als neoadjuvante und/oder adjuvante Kombinationschemotherapie verabreicht. Bei einem Teil der neoadjuvant chemotherapierten Patienten ergab sich erst intraoperativ eine inkurable Situation, so dass diese Patienten erst ab diesem Zeitpunkt unter nicht-kurativer Intention behandelt wurden. Am häufigsten kam das ECF-Regime zur Anwendung, eine Kombination aus Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU).

Für kurative Indikationen konnte bereits 2006 anhand der Studie von Cunningham, der sog. MAGIC-Studie, eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nach perioperativer Chemotherapie mit ECF um 7,4% und eine signifikant niedrigere Hazard Ratio für Tod von 0,75% (95%-KI, 0,6 – 0,93,  $p = 0,009$ ) aufgezeigt werden (Cunningham et al. 2006).

Im Rahmen einer nicht-kurativen Indikation ist die Überlegenheit einer Chemotherapie - insbesondere einer Kombinationschemotherapie - gegenüber einer besten supportiven Therapie bekannt (Wagner et al. 2006). Bereits in einer 2004 in Wien durchgeführten Metaanalyse wurden 101 Studien zum Thema nicht-kurativer Chemotherapie bei fortgeschrittenem Magenkarzinom ausgewertet (Wöhrer et al. 2004). Dabei handelte es sich um 4 randomisierte Studien mit insgesamt 174 Patienten, in denen eine nicht-kurative Chemotherapie mit einer besten supportiven Therapie verglichen wurde sowie um weitere 73 Phase-II- und 24 randomisierte Phase-III-Studien zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer Chemotherapie. Das Ergebnis der beschriebenen Analyse der zahlreichen Studien war eine signifikante Überlegenheit der Chemotherapie gegenüber der besten supportiven Therapie. Es wurde gezeigt, dass auch in einer nicht-kurativen Situation das ECF-Regime die wirksamste Kombinationschemotherapie darstellt, allerdings auch unter den neuen Kombinationen aus

irinotecan- oder taxanbasierten Regimen ebenfalls erfolgsversprechende Ergebnisse verzeichnet werden konnten.

Neben der Zielsetzung einer guten Symptomkontrolle wird an eine Chemotherapie zunehmend auch das Erreichen eines Downstaging als Anforderung gestellt, im günstigsten Fall mit der anschließenden Möglichkeit einer kurativen Resektion. In einer auf der ASCO 2008 vorgestellten japanischen Studie konnten diesbezüglich zufriedenstellende Ergebnisse aufgezeigt werden. Von insgesamt 31 Patienten erreichten nach einer Kombinationschemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und S-1 (DCS) 26 Patienten eine partielle und ein Patient eine vollständige Remission, die Ansprechrates lag bei 87,1%. Von diesen 27 Patienten konnten nach einem Downstaging 5 kurativ gastrektomiert werden.

Eine weitere japanische Studie aus dem Jahr 2007 untersuchte die Effizienz und Realisierbarkeit einer Erstlinientherapie bestehend aus Capecitabin (X) und Cisplatin (p) (sog. XP-Regime) bei Patienten mit einem fortgeschrittenen und irresektablen Magenkarzinom (Lee et al. 2007). Dazu wurden die Daten von 223 Patienten ausgewertet, die als Erstlinientherapie die Kombination aus Capecitabin und Cisplatin erhalten hatten. Es erfolgte eine Einteilung der Patienten in drei Gruppen: (I) 32 Patienten mit erfolgter nicht-kurativer Gastrektomie, (II) 82 Patienten mit einem Rezidiv nach primär kurativer Gastrektomie und (III) 109 Patienten ohne Gastrektomie. Nach einer medianen Zyklusanzahl von 5 Chemotherapien konnte bei 7 Patienten eine komplette und bei 49 Patienten eine partielle Remission bei einer Gesamtansprechrates von 45,5% erreicht werden. Die besten Resultate wurden in Gruppe I (Patienten mit erfolgter nicht-kurativer Gastrektomie) mit einer medianen Überlebensdauer von 14,7 Monaten erzielt. Insgesamt erwies sich die Kombinationschemotherapie nach dem XP-Regime als effizient und realisierbar. Ein besonderer Benefit in Bezug auf das Gesamtüberleben wurde für Patienten mit vergleichsweise geringer Tumorlast und einem guten Allgemeinzustand aufgezeigt.

#### 5.1.6. Diskussion der Überlebenszeiten

Die univariate Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für die Patienten der Studiengruppe gegenüber der Vergleichsgruppe mit einer medianen Überlebenszeit von 15 Monaten (95%-Konfidenzintervall 7,903-22,097) vs. 5 Monaten (95%-Konfidenzintervall 3,458-6,542) (Log-Rank:  $p=0,0000054$ ).

Innerhalb der Studiengruppe hatte das Alter der Patienten mit einem p-Wert von 0,014 einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach nicht-kurativer Magenresektion. Die unter 70-jährigen Patienten wiesen mit einer medianen Überlebenszeit von 19 Monaten (95%-Konfidenzintervall 5,4-32,59) einen konstanten Überlebensvorteil gegenüber den über 70-jährigen Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von 9 Monaten (95%-Konfidenzintervall 5,3-12,67) auf. Möglicherweise spielen in diesem Zusammenhang u.a. unterschiedliche tumorbiologische und molekulargenetische Profile zwischen jungen und älteren Patienten eine Rolle.

Der T-Status ( $p=0,005$ ) und das Tumorstadium nach UICC ( $p=0,002$ ) wiesen zwar bedingt durch die kleine Fallzahl niedriger Stadien eine statistische Signifikanz dahingehend auf, dass höhere Stadien mit einer längeren Überlebenszeit einhergehen, dies bietet jedoch keine klinische Relevanz. Bei den Patienten in einem niedrigeren UICC-Stadium ließen sich histopathologisch prognostisch ungünstige Eigenschaften finden, darunter zum einen ein Einbruch in das Lymph- und/oder Venensystem und zum anderen ein mikroskopischer Residualtumor im oralen oder aboralen Absetzungsrand.

Bei den übrigen zu prüfenden Prognosefaktoren (Laurén-Klassifikation, Tumorage, N-Status, Geschlecht und operatives Verfahren) konnte kein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit aufgezeigt werden.

## 5.2. Diskussion der Daten internationaler Studien

Eine aktuelle chinesische Studie von **Zhang et al. (2011)** vergleicht Patienten mit proximalen Stadium-IV-Magenkarzinomen nach kurativer Gastrektomie ( $n=642$ ), nicht-kurativer Gastrektomie ( $n=197$ ), explorativer Laparotomie ( $n=102$ ), Jejunostomie ( $n=78$ ) und nichtchirurgischer Therapie ( $n=152$ ) hinsichtlich Überlebensrate, medianer Überlebenszeit, Morbidität und Mortalität. Das 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überleben betrug in der Gruppe der nicht-kurativen Gastrektomien (PTG) 61,3%, 8,9% beziehungsweise 6,4%. Die mediane Überlebenszeit war in der PTG signifikant höher als in den übrigen 3 Gruppen ( $p<0,05$ ). Die Morbiditäts- und Mortalitätsrate war in der PTG mit 24,3% bzw. 3,0% nicht signifikant größer als in der Gruppe der kurativ resezierten Patienten mit 13,5% bzw. 2,3% ( $p>0,05$ ), so dass geschlussfolgert werden kann, dass eine nicht-kurative Gastrektomie bei

einem proximalen Stadium-IV-Magenkarzinom ohne signifikante Risikoerhöhung bzgl. Morbidität oder Mortalität zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt.

In einer japanischen Studie von **Kunisaki et al. (2008)** wurden die Daten von 164 Patienten aufgearbeitet, die eine nicht-kurative Gastrektomie erhielten und deren klinisch-pathologische Faktoren in einer univariaten Analyse bezüglich des krankheitsspezifischen Überlebens untersucht wurden. Hierbei konnte gezeigt werden, dass neben verschiedenen tumorbezogenen Eigenschaften wie Größe, Differenzierungsgrad oder Invasionstiefe, die Durchführung einer Chemotherapie einen höchst signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate darstellt. Diese Schlussfolgerung sollte nach Angaben des Autors im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie mit einem Vergleich zwischen nicht-kurativer Gastrektomie plus Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie geprüft werden.

Eine Studie aus China von **Lin et al. (2008)** untersuchte 389 Patienten, bei 183 wurde eine nicht-kurative Resektion und bei 206 eine nicht-resezierende Operation durchgeführt. Darüberhinaus erhielten 112 (61,2%) der resezierten Patienten und 93 (45%) der nicht-resezierten Patienten eine nicht-kurative Chemotherapie. Die resezierten Patienten hatten eine signifikante Verbesserung der 1-Jahres, 3-Jahres und 5-Jahres-Überlebensrate im Gegensatz zu den nicht-resezierten Patienten. Zusätzlich wurde eine signifikante Verbesserung des Überlebens bei den resezierten Patienten die eine nicht-kurative Chemotherapie erhalten hatten im Vergleich zu den resezierten Patienten ohne Chemotherapie gezeigt. Das mediane Überleben für die Subgruppe mit nicht-kurativer Magenresektion und anschließender Chemotherapie betrug 30 Monate, ohne Chemotherapie 20 Monate.

In der von **Mizutani et al. 2007** veröffentlichten japanischen Studie wurde der Nutzen einer nicht-kurativen Gastrektomie bei Vorliegen einer Pylorusstenose untersucht. Im gesamten, an einem Magenkarzinom erkrankten Patientengut kamen Pylorusstenosen mit einer Häufigkeit von 7,3% vor. Patienten mit einer Pylorusstenose wiesen mit 70% eine signifikant höhere Rate eines Serosabefalles auf (Patienten ohne Pylorusstenose 30%,  $p < 0,01$ ) und befanden sich zu 53,1% bereits in einem Stadium IV (Patienten ohne Pylorusstenose 23,6%,  $p < 0,01$ ). Insgesamt erhielten 13 Patienten im Stadium IV eine nicht-kurative Gastrektomie, davon 9 eine distale und 4 eine totale. Sechs Patienten erhielten zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie. Verglichen wurden die Ergebnisse mit weiteren 13 Patienten, die sich ebenfalls in einem Stadium IV befanden und von denen 12 eine Gastroenterostomie und 1

Patient eine ausschließlich explorative Laparotomie erhielten. Die Komplikationsrate war in der Gruppe der gastrektomierten Patienten mit 61,5% signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 7,7%, die mediane Überlebenszeit war mit 358 vs. 173 Tagen ebenfalls signifikant verlängert ( $p=0,025$ ). Es wurde geschlussfolgert, dass Gastrektomien im Falle einer Pylorusstenose und somit einer in über 50% vorliegenden Stadium-IV-Situation, neben der Vermeidung von Tumorkomplikationen auch eine Prognoseverbesserung ermöglichen.

In einer retrospektiven Kohortenstudie von **Onate-Ocana et al. (2007)** wird von über 132 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom berichtet, die in drei Gruppen unterteilt wurden: 21 Patienten mit einer Resektion mit mikroskopischem Residualtumor (R1-Gruppe), 71 Patienten mit einer nicht-kurativen Resektion mit makroskopischem Residualtumor (R2-Gruppe), davon 32 totale und 39 subtotale Gastrektomien, und 40 Patienten mit einer Gastrojejunostomie (Gj-Gruppe). Eine adjuvante Chemotherapie erhielten 6 Patienten aus der R1-Gruppe, 7 aus der R2-Gruppe und 10 aus der Gj-Gruppe. Zusätzlich erfolgte bei 8 Patienten aus der R2-Gruppe eine nicht-kurative Radiotherapie, eine sequentielle Radiochemotherapie bei keinem Patienten. Die medianen Überlebenszeiten der R1-, R2- und Gj-Gruppen lagen bei 22,8 Monaten, 12,4 Monaten beziehungsweise 6,4 Monaten, die Unterschiede erwiesen sich im Log-Rank-Test als nicht signifikant ( $p=0,078$ ). Die R2-Gruppe hatte eine mit 32,4% deutlich höhere Morbidität als die R1- und die Gj-Gruppe mit 19% bzw. 2,5%. In 12,6% der postoperativen Komplikationen handelte es sich in der R2-Gruppe um Anastomoseninsuffizienzen. Die Mortalität war mit 8,5% im Gegensatz zur Gj-Gruppe mit 2,5% ebenfalls erhöht, während in der R1-Gruppe niemand postoperativ verstarb. Diese Unterschiede wurden nicht auf Signifikanz untersucht, darüber hinaus erfolgte kein Vergleich innerhalb der Gruppen bezüglich der adjuvanten Chemo- bzw. Radiochemotherapien. Der Autor empfiehlt eine randomisierte klinische Studie, bei der eine nicht-kurative Gastrektomie plus Radiochemotherapie mit einer alleinigen nicht-kurativen Chemotherapie oder Radiochemotherapie verglichen wird. Im Falle eines ausgedehnten Tumorbefundes mit höchstwahrscheinlich verbleibendem, großen Residuum sollte der Nutzen einer palliativen Resektion gegenüber des Risikos einer erhöhten Morbidität individuell abgewogen werden.

Die New Yorker Studie von **Lim et al. (2007)** beschäftigte sich mit der Frage nach dem Outcome für Patienten nach chirurgischer Therapie eines Stadium-IV-Karzinoms. Überlebensvorteile schienen dabei für ostasiatische Patienten (medianes Überleben 20 vs. 12 Monate bei Nichtasiaten,  $p<0,05$ ) und Patienten unter 60 Jahren (medianes Überleben 15 vs.

12 Monate bei Pat über 60 Jahren,  $p < 0,05$ ) zu bestehen. Dies konnte in einer univariaten Analyse nachgewiesen werden, wobei sich die Signifikanz in einer multivariaten Regressionsanalyse nicht bestätigen ließ. Es zeigte sich dennoch, dass nach chirurgischer Therapie eines Stadium-IV-Karzinoms durchaus die Möglichkeit eines Langzeitüberlebens bestand und dieses Vorgehen daher nach Nutzen-Risiko-Abwägung bei geeigneten Kandidaten in Betracht gezogen werden sollte. Die Relevanz dieser Ergebnisse muss vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass in den USA ca. 51% der Menschen asiatischer Herkunft in den Staaten Kalifornien, Hawaii und New York leben (U.S. Census Bureau 2002).

In einer türkischen Studie von **Nazli et al. (2007)** werden die Daten von 74 Patienten ausgewertet, die sich aufgrund eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms einer chirurgischen Therapie unterzogen hatten und von denen 29 Patienten eine nicht-kurative Resektion erhielten. Es konnte herausgearbeitet werden, dass eine nicht-kurative Magenresektion trotz vorliegender Kriterien der Inkurabilität (Lebermetastasierung, peritoneale Tumoraussaat, Befall des Lymphknotenkompartiments N3, Invasion von Nachbarorganen oder niedriger Differenzierungsgrad) zu einer Prognoseverbesserung i. S. e. Überlebenszeitverlängerung beiträgt.

In einer US-amerikanischen Studie von **Saidi et al. (2006)** wird der Stellenwert einer nicht-kurativen Gastrektomie in Zusammenhang mit einer adjuvanten Therapie untersucht. In die Studie einbezogen wurden 105 Patienten, von denen 24 eine nicht-kurative Gastrektomie und 81 keine Resektion erhielten. Von den 24 Patienten erhielten 12 eine meist 5-FU-basierte, adjuvante Chemotherapie (Gruppe 1) und 12 ausschließlich eine Resektion (Gruppe 2). Aus der Kontrollgruppe erhielten 34 Patienten eine Chemotherapie mit oder ohne Radiatio (Gruppe 3) und die übrigen 47 Patienten keine Behandlung beziehungsweise eine ausschließlich beste supportive Therapie (Gruppe 4). Die Patienten der Gruppe 1 hatten mit einer medianen Überlebenszeit von 16,3 Monaten einen signifikanten Vorteil gegenüber den übrigen Gruppen 2, 3, und 4 mit 8,5, 5,9 beziehungsweise 5,2 Monaten ( $p = 0,014$ ), während die Überlebensraten der Gruppen 2, 3 und 4 untereinander keine statistische Signifikanz bzgl. einer unterschiedlichen Überlebenszeit aufwiesen. Zusammenfassend wurde für eine Subgruppe von Patienten mit einem Stadium-IV-Magenkarzinom auf einen Überlebensvorteil hingewiesen, sofern diese eine nicht-kurative Gastrektomie in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie erhielten. Auch hier sollten die beschriebenen Studienergebnisse nach Meinung des Autors im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie mit einem



Vergleich zwischen nicht-kurativer Gastrektomie plus Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie nochmals überprüft werden.

Hierbei ist zu anzumerken, dass in einer solchen Studie auf die Einhaltung eines standardisierten Chemotherapieregimes geachtet werden sollte, denn bei der vorliegenden Studie wurde die Chemotherapie von den behandelnden Onkologen individuell bestimmt.

Eine weitere türkische Studie von **Kotan et al. (2005)** mit 83 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom untersuchte die Morbidität, Mortalität und mediane Überlebenszeit nach nicht-kurativer, totaler Gastrektomie oder Ösophagogastrektomie. Auffällig war die Häufigkeit des Auftretens von postoperativen Komplikationen mit 86,7%, darunter ein hoher Anteil an sich selbstlimitierenden Wundinfektionen (20,5%) und pulmonalen Komplikationen (25%). Eine Anastomoseninsuffizienz trat bei 7 Patienten (8,4%) auf, drei davon verstarben. Weitere 4 Patienten verstarben an einer Sepsis und ein Patient an einem Myokardinfarkt. Die nicht-kurative Gastrektomie erwies sich bei einer akzeptablen Mortalitätsrate als mögliche Alternative in der Behandlung fortgeschrittener Magenkarzinome mit einer medianen Überlebenszeit von 12,8 Monaten bezogen auf die Gesamtgruppe ( $18,16 \pm 2,04$  UICC IIIA,  $13,37 \pm 0,79$  UICC IIIB und  $7,51 \pm 0,97$  UICC IV). In Ermangelung einer Kontrollgruppe konnte keine signifikante Verbesserung auf das Gesamtüberleben belegt werden.

Die Studie von **Miner et al. (2004)** kritisiert einen unpräzisen Gebrauch des Begriffes „palliativ“ infolge dessen es zu erheblichen Interpretationsschwierigkeiten einzelner Studien kommt. Während Chirurgen diesen Begriff im klinischen Alltag häufig als Gegenteil einer Kuration gebrauchen, definiert die Weltgesundheitsorganisation eine Palliativbehandlung als „Methode zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien in Anbetracht einer lebensbedrohlichen Erkrankung durch ein Vorbeugen und Lindern von Schmerzen anhand einer frühzeitigen und zweifelsfreien Bewertung des Zustandes mit einer Behandlung von Schmerzen und anderen körperlichen, psychosozialen und seelischen Beschwerden.“ (World Health Organisation 2011). Miner beschreibt Palliativmedizin als Handlungsansatz mit den primären Zielen einer Verbesserung der Lebensqualität oder einer Symptomkontrolle, nicht als Gegensatz einer Heilung. Aufgrund der hohen Rate zum Diagnosezeitpunkt bereits fortgeschrittener Magenkarzinome hält er es für unerlässlich, sich mit dem Thema des palliativen Managements auseinanderzusetzen. In diesem Zusammenhang seien auch palliative Resektionen neben einer Symptomkontrolle der Vorbeugung möglicher

Komplikationen dienlich. Er warnt vor einer Verallgemeinerung des Begriffes beziehungsweise einer Handlungsstrategie und betont die Bedeutung einer individuellen Bewertung jedes einzelnen Patienten. In seiner Studie unterschied er zwischen kurativen und nicht-kurativen (n=307) Magenresektionen, wobei er Letztere wiederum in palliative (n=147) und nicht-palliative (n=160) Resektionen unterteilte. Eine Resektion wurde - im Gegensatz zu anderen Studien - nur dann als palliativ eingestuft, wenn aus den Aufzeichnungen hervorging, dass sie der Symptomerleichterung, der Schmerzlinderung oder der Lebensqualitätsverbesserung diene.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss dies berücksichtigt werden und so wurden in der Tabelle einerseits die jeweiligen Charakteristika der reinen Palliativgruppe und andererseits die der gesamten nicht-kurativen Gruppe aufgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten jenseits des 65. Lebensjahres und solche, bei denen bereits präoperativ eine palliative Indikation aufgrund der oben genannten Kriterien bestand, ein signifikant vermindertes Gesamtüberleben aufwiesen.

**Medina-Franco et al. (2004)** analysierten die Daten von 76 Patienten aus einem mexikanischen Tumorregister und unterteilten diese wie folgt: 40 Patienten mit einer Resektion (Gruppe 1), davon 24 totale und 16 partielle Gastrektomien, 10 Patienten mit einem Bypass im Sinne einer Gastrojejunostomie (Gruppe 2) und 26 Patienten mit einer Laparotomie (n=16) oder einer Gastro- (n=1) oder Jejunostomie (n=9) (Gruppe 3). Im gesamten Patientengut lag die postoperative Mortalität bei 2,6%, ein Patient verstarb an einer Anastomoseninsuffizienz mit Sepsis nach totaler Gastrektomie und ein anderer an einer Pneumonie nach Laparotomie; die postoperative Mortalität für die Gruppe 1 lag somit bei 2,5%. Eine erfolgreiche Symptomlinderung war in der Gruppe 1 signifikant häufiger als in Gruppe 2 (82% bzw. 60%;  $p=0,0001$ ).

Hier gilt es zu berücksichtigen, dass in dieser Studie eine Chemotherapie bei 52,6% der Patienten der Gesamtgruppe durchgeführt wurde und zwar signifikant häufiger in Gruppe 1 (67,5%) als in den übrigen beiden Gruppen (36,1%,  $p=0,001$ ). Die Patienten zeigten nach einer Chemotherapie eine signifikant bessere Symptomlinderung als ohne Chemotherapie ( $p=0,04$ ). Inwieweit dieser Effekt der nicht-kurativen Magenresektion oder der Chemotherapie zuzuschreiben ist, lässt sich daher nicht belegen. Es konnte festgestellt werden, dass eine nicht-kurative Gastrektomie bei einer niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätsrate zu einer guten Symptomlinderung im Vergleich zu einer Bypass-Operation führt.

Eine große taiwanesisches Studie von **Wang et al. (2002)** betrachtete 525 Patienten, die sich einer nicht-kurativen chirurgischen Behandlung unterzogen hatten. Unterschieden wurden 104 Patienten mit einem mikroskopischen Residualtumor (R1) und 421 mit einem makroskopischen Residualtumor (R2). Von den 421 Patienten erhielten 257 eine nicht-kurative Gastrektomie (R2-A), davon 107 eine totale und 150 eine distale. Weitere 164 Patienten erhielten eine nichtresezierende Therapie (R2-B), davon 64 eine Gastrojejunostomie, 17 eine Gastrostomie, 60 eine Jejunostomie und 23 ausschließlich eine explorative Laparotomie. Eine adjuvante Chemotherapie wurde bei 56 Patienten der R1-Gruppe, bei 102 Patienten der R2-A und bei 42 Patienten der R2-B-Gruppe durchgeführt.

Die R1-, R2-A- und R2-B-Gruppe zeigten untereinander keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der postoperativen Morbidität (20,2%, 24,5% bzw. 23,8%;  $p=0,675$ ), die Anastomoseninsuffizienz war in der Gruppe der nicht-kurativ gastrektomierten Patienten signifikant höher, insbesondere nach einer totalen Gastrektomie (11,3%;  $p=0,001$ ). Die postoperative Mortalität unterschied sich nach distaler Gastrektomie in der R1- und R2-Gruppe sowie nach totaler Gastrektomie in der R1-Gruppe nicht signifikant voneinander (4,5%, 3,3% bzw. 2,9%;  $p=0,919$ ). Für die totale Gastrektomie in der R2-Gruppe konnte eine signifikant höhere Mortalität mit 10,9% gezeigt werden ( $p=0,00382$ ). Die Gesamtmortalität in der R2-A-Gruppe betrug 6,2% - 3,3% nach distaler und 10,3% nach totaler Gastrektomie. Als bedeutendste Risikofaktoren wurde mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse eine peritoneale Aussaat, das Vorliegen einer Begleiterkrankung und ein hohes Patientenalter (>80 Jahre) ermittelt. Die Patienten lebten nach einer distalen Magenresektion signifikant länger als nach einer totalen Gastrektomie, einer Laparotomie oder einer perkutanen endoskopischen Intervention, allerdings nicht signifikant länger als nach einer Gastrojejunostomie. In allen drei Gruppen zeigte sich ein signifikant längeres Überleben sofern eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde. Zusammenfassend ließ sich nach erfolgter Magenresektion eine länger anhaltende Palliation feststellen, so dass diese Methode - sofern sie aus chirurgischer Sicht umsetzbar erscheint - zur Anwendung kommen sollte. Dabei konnte anhand der Studie ein Vorteil für die distale Gastrektomie erarbeitet werden, die bislang nur im Falle einer distalen Tumorausbreitung in Frage kommt.

Eine prospektive, niederländische Studie von **Hartgrink et al. (2002)** betrachtete 285 Patienten, die mit einer nicht-kurativen Intention operiert wurden und von denen 156 eine nicht-kurative Magenresektion und die übrigen Patienten eine explorative Laparotomie oder einen Bypass erhielten. Es wurde zwischen Patienten über und unter 70 Jahren unterschieden.

Nach nicht-kurativer Magenresektion konnte ein Überlebensvorteil für Patienten unter 70 Jahren gezeigt werden, die nur ein Kriterium der Inkurabilität (hepatische, peritoneale oder ferne lymphatische Metastasen, irresektabler Tumor) zeigten. Die Morbidität lag nach einer nicht-kurativen Resektion signifikant höher (38 vs. 12%,  $p < 0,001$ ), die Mortalität war nicht signifikant unterschiedlich (12 vs. 10%).

Die japanische Studie von **Hanazaki et al. 2001** befasste sich mit 84 Patienten, die sich aufgrund eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms einer nicht-kurativen Gastrektomie unterzogen und einer Kontrollgruppe von 100 Patienten mit einer nicht-resezierenden Operation. Zwar war die mediane Überlebenszeit der nicht-kurativ resezierten Patienten mit 20,6 Monaten signifikant höher als die der Kontrollgruppe mit 5,7 Monaten und auch die 6-Monats-, 1-Jahres- und 2-Jahres-Überlebensraten waren signifikant besser, allerdings wiesen die nicht-resezierten Patienten von vornherein eine signifikant höhere Rate an undifferenzierten Tumoren sowie peritonealen, hepatischen und lymphatischen Metastasen auf. Die mediane ÜLZ erwies sich im Falle einer Lebermetastasierung als nicht signifikant verbessert (nicht-kurative Gastrektomie 8.4 Mo. vs. nichtresezierende Operation 4.6 Mo.).

**Monson et al. (1991)** veröffentlichte eine US-amerikanische Studie über den Benefit einer totalen Gastrektomie bei fortgeschrittenem Magenkarzinom im Hinblick auf Morbidität, Mortalität und Lebensqualität. Es wurden 53 Patienten untersucht, die eine totale Gastrektomie erhielten und von denen 10 eine adjuvante Chemotherapie und 3 eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten. Der Einfluss einer adjuvanten Therapie war dabei statistisch nicht signifikant. Das mediane Überleben lag bei 19 Monaten und 24% der Patienten lebten sogar länger als 2 Jahre. Die Lebensqualität wurde nach folgenden Kriterien bestimmt: 1. Fähigkeit der adäquaten oralen Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme. 2. Fähigkeit zur Ausführung normaler Tagesaktivitäten. 3. An- bzw. Abwesenheit einer gesicherten Schluckstörung und 4. Beibehaltung eines konstanten Gewichts. Wurden alle Punkte zufriedenstellend erfüllt, so wurde die Lebensqualität mit gut bewertet, dies traf bei 59% der Patienten zu. In 28% der Fälle war die Lebensqualität noch mäßig und in nur 13% der Fälle wurde sie mit schlecht bewertet. Die postoperative Morbidität und Mortalität waren mit 12% bzw. 8% vertretbar. Laut der Autoren wäre die grundsätzliche Ablehnung einer totalen Gastrektomie bei fortgeschrittenen Magenkarzinomen daher medizinisch nicht sinnvoll begründbar, da gezeigt werden konnte, dass dieser Eingriff bei einem erheblichen

Teil der Patienten zu einer Verlängerung der Überlebenszeit mit einer guten Lebensqualität führen kann.

In der norwegischen Studie von **Haugstvedt et al. (1989)** erfolgte bei 182 an einem fortgeschrittenen Magenkarzinom erkrankten Patienten eine Resektion, davon in 64 Fällen eine totale Gastrektomie. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten entweder einen Bypass, eine ausschließlich explorative Laparotomie oder gar keine chirurgische Intervention. Bei einer nahezu identischen postoperativen Mortalität beider Gruppen konnte für die resezierten Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden.

In einem von **Bozzetti et al. 1987** im “Journal of Surgery, Gynecology & Obstetrics”, dem heutigen “Journal of the American College of Surgeons” erschienenen Artikel wurde eine Überlebenszeitverlängerung für Patienten mit einer auf die Leber begrenzten Metastasierung durch eine nicht-kurative Resektion beschrieben. Die mediane Überlebenszeit betrug für diese Patienten 8 Monate bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 6%.

Die niederländische Studie von **Meijer et al. (1983)** untersucht die Lebensqualität von 26 Patienten nach nicht-kurativer Gastrektomie, davon 14 totale und 12 partielle oder subtotale. Die Lebensqualität wurde als gut befunden, wenn die präoperativen Symptome verschwanden, das Körpergewicht stabil blieb, eine feste Nahrungsaufnahme möglich war und die Patienten in ihren Tagesaktivitäten nicht eingeschränkt waren. Die Lebensqualität wurde in 50% der Fälle mit „gut“ bewertet, in 27% mit „mäßig“ und in 15% mit „schlecht“. Von den 13 Patienten, die eine gute Lebensqualität aufwiesen, hatten 6 eine totale Gastrektomie erhalten. Im Gegensatz zu der von **Lawrence und McNeer (1958)** durchgeführten New Yorker Studie, in der sich eine subtotale Gastrektomie bei distalen Magenkarzinomen aufgrund der geringeren Mortalität und einer in 56,1% zufriedenstellenden Palliation (31,6% gut und 24,6% ausreichend) effektiver als eine totale Gastrektomie erwies, konnte hier kein Nachteil einer totalen Gastrektomie gegenüber einer subtotalen gezeigt werden – beide Verfahren konnten zu einer guten Palliation beitragen.

Mortalität, Morbidität und Überlebenszeit der Patienten der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studiengruppe verhalten sich im Vergleich zu denen aus den diskutierten Studien wie folgt: Die Morbidität beträgt 11% und ist damit niedriger als bei allen anderen diskutierten Studien. Kunisaki et al. (15%) und Monson et al. (12%) berichteten 2008 bzw. 1991 von ähnlich guten

Morbiditätsraten, wobei bei sieben Studien die Morbidität nicht angegeben wurde. Die Mortalität liegt mit 4% ebenfalls niedriger als bei 12 der 19 anderen Studien. Medina-Franco et al. (2004), Mizutani et al. (2007), Kunisaki et al. (2008) und Zhang et al. (2011) können von noch niedrigeren Mortalitätsraten berichten, während diese Größe bei drei Studien nicht untersucht wurde. Bezüglich der Überlebenszeit von 13 Monaten lässt sich feststellen, dass diese größer waren als bei 9 der 19 aufgeführten Vergleichsstudien. Während bei 6 Studien die Überlebenszeiten mit 12 bis 13,2 Monaten annähernd gleich oder gleich ausfielen, wird nur in 4 Studien (Monson et al., Hanazaki et al., Lin et al. und Zhang et al.) von höheren Überlebenszeiten berichtet. Es fällt zudem auf, dass sich hohe Überlebenszeiten und niedrige Morbiditäts- und Mortalitätsraten v. a. bei den Studien aktuelleren Datums finden, eine Ausnahme stellt hier die Arbeit von Monson et. al aus dem Jahre 1991 dar, bei der sich sowohl eine niedrige Mortalitätsrate (12%) als auch eine vergleichsweise hohe Überlebenszeit von 19 Monaten finden lässt.

## 6. Schlussfolgerung und Ausblick

### Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die nicht-kurative Magenresektion einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber anderen nicht-kurativen Therapieoptionen bietet und sie mit einer akzeptablen postoperativen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet ist.

Die zahlreichen retrospektiven Studien der vergangenen Jahrzehnte und unsere eigenen Ergebnisse zeigen, dass eine prospektive multizentrische Studie zu dieser Fragestellung dringend erforderlich ist. Dabei müssen insbesondere die Fälle ausgewählt werden, bei denen eine nicht kurierbare Situation vorliegt und die chirurgische Therapie elektiv und unabhängig von bereits vorliegenden schweren tumorassoziierten Komplikationen erfolgt.

Das Magenkarzinom ist eine Erkrankung, die zwar lokal entsteht, aber zur Generalisation neigt und deshalb multimodal behandelt werden muss (lokal: chirurgisch, systemisch: Chemotherapie), mit diesem Ansatz können die besten Behandlungsergebnisse erzielt werden.

Die Patienten, bei denen eine nicht-kurative Magenresektion geplant ist, müssen sorgfältig ausgewählt werden. Die Tumorlast, das Patientenalter und die physiologische Performance spielen hierbei eine wesentliche Rolle.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Festlegung eines nicht-kurativen Vorgehens bei jedem Patienten individuell zu prüfen ist. Die bisherigen Standards in einer nicht-kurativen Situation umfassen Chemotherapie, Gastroenterostomie ohne Magenresektion (Bypass) oder endoskopische Stentimplantation. Daneben sollte auch die Option einer nicht-kurativen Resektion in das Behandlungskonzept miteinbezogen werden. Dafür sprechen eine niedrigere Mortalität im Vergleich zur Gastroenterostomie und eine verlängerte Überlebenszeit nach nicht-kurativer Resektion.

### Ausblick

Die große Schwäche der vorgestellten und diskutierten Studien ist der niedrige Evidenzgrad, den diese erfüllen, da es sich nahezu ausschließlich um Fallserien sowie um eine

Kohortenstudie (Onate-Ocana et al. 2007) handelt. Auch wird die Lebensqualität nicht als weiterer Endpunkt definiert, sondern lediglich die Überlebenszeit. Es kann daher keine belastbare Evidenz abgeleitet werden, um die Fragestellung, ob eine nicht-kurative Magenresektion (plus Chemotherapie) anderen Interventionsoptionen im Hinblick auf die beiden genannten Endpunkte überlegen ist, abschließend zu klären.

Um ein höheres Evidenzlevel hinsichtlich der nicht-kurativen Magenresektion erreichen zu können, wäre die Durchführung einer verblindeten, prospektiv-randomisierten Multicenterstudien (Evidenzgrad I nach der Oxford-Klassifikation, Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009) notwendig, als wichtige Kriterien seien neben der Überlebenszeit auch die Lebensqualität zu berücksichtigen. Verglichen werden sollten dabei Patientenkollektive mit folgenden Behandlungsoptionen: nicht-kurative Magenresektion versus klassische palliative Behandlung, wobei für Letztgenannte neben einer symptomorientierten Strategie mit oder ohne palliativer Chemotherapie auch interventionelle und chirurgische Prinzipien in Betracht kommen. Es wäre zu überlegen, ob man innerhalb beider Gruppen jeweils eine Untergruppe mit und ohne Chemotherapie bildet, um die Effekte genauer untersuchen und berechnen zu können. Neben einer identischen Fallzahlverteilung zur besseren Vergleichbarkeit - auch innerhalb der Hauptgruppen - sollte eine insgesamt hohe Fallzahl angestrebt werden, um eine möglichst hohe Teststärke zu erreichen.

Daneben könnten zukünftig individualisierte Konzepte zu einer Diagnostik- und Therapieoptimierung beitragen wie beispielsweise die Sentinel-Lymphknoten-Technik, der Nachweis zirkulierender Tumorzellen im Blut (CTCs) und in der Bauchhöhle, spezifische Antikörpertherapien, chromosomale Analysen oder der Nachweis prädiktiver molekularer Marker und Signalwege. Weiterhin spielen Untersuchungen zu metabolischer, pathohistologischer und molekularer Response auf neoadjuvante Behandlungen hinsichtlich einer individuellen Therapiegestaltung eine bedeutende Rolle. Diese Faktoren sollten demnächst viel intensiver in die Behandlung einfließen.



## 7. Literatur- und Quellenverzeichnis

---

1. Aird I, Bentall HH, Roberts JAF. 1953. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Brit med J*, 1: 799-801.
2. Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, Moiseyenko VM et al. 2005. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 23 (24): 5660-7.
3. Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S et al. 2004. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*, 22: 658-663.
4. Barker DJ, Coggon D, Osmond C, Wickham C. 1990. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *Br J Cancer*, 61: 575-578.
5. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M et al. 2005. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol*, 12 (5): 1-7.
6. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. 1991. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *J Am Med Assoc*, 265: 1287-1289.
7. Böttcher K, Etter M, Stein HJ, Roder JD, Siewert JR. 1999. Chirurgische Therapie bei Karzinomen des proximalen Magendrittels und des ösophagogastralen Übergangs. *Chir Gastroenterol*, 15: 237-43.
8. Böttcher K, Siewert JR, Roder JD et al. 1994. Risiko der chirurgischen Therapie des Magenkarzinoms in Deutschland. Ergebnisse der Deutschen Magenkarzinom-Studie 1992. *Chirurg*, 65: 298–306.

9. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B et al. 2007. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus: FNLCC ACCORD 07 – FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol*, 25: 18 (Abstr 4510).
10. Borrmann R. 1926. Geschwülste des Magens. In: Henke FI, Lubarsch O, Hrsg. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd IV/1. Springer, Berlin, 864–871.
11. Bouche O, Raoul JL, Giovanni M et al. 2004. Randomized Multicenter Phase II Trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: A Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Group Study—FFCD 9803. *J Clin Oncol*, 22: 4319-4328.
12. Bozzetti F, Bonfati G, Audisio RA et al. 1987. Prognosis of patients after palliative surgical procedures for carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet*, 164: 151–154.
13. Brennan MF. 2005. Current status of surgery for gastric cancer: A review. *Gastric Cancer*, 8: 64-70.
14. Brenner H, Arndt V, Bode G, Stegmaier C, Ziegler H, Stürmer T. 2002. Risk of gastric cancer among smokers infected with *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer*, 98 (3): 446–449.
15. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. 1992. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 111 (5): 518-26.
16. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. 2006. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 355 (1): 11–20.

17. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, Garino M, Rebecchi F, Mineccia M et al. 2004. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol*, 30 (3): 303–8.
18. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. 2004. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 240 (2): 205-13.
19. Dittmar Y, Altendorf-Hofmann A, Rauchfuss F, Götz M, Scheuerlein H, Jandt K, Settmacher U. 2011. Resection of liver metastases is beneficial in patients with gastric cancer: report on 15 cases and review of literature. *Gastric Cancer.*, [Epub ahead of print].
20. Dittmar Y, Voigt R, Heise M, Rabsch A, Jandt K, Settmacher U. 2009. Indikationen und Ergebnisse der palliativen Magenresektion beim fortgeschrittenen Magenkarzinom. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. *Zentralbl Chir*, 134: 77-82.
21. Elder JB. 1995. Carcinoma of the stomach. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk E, Hrsg. *Bockus gastroenterology*. Philadelphia: Saunders, 854–874.
22. Filella X, Fuster J, Molina R et al. 1994. TAG-72, CA 19-9 and CEA as tumor markers in gastric cancer. *Acta Oncol*, 33: 747-751.
23. Findlay M, Cunningham D, Norman A et al. 1994. A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Ann Oncol*, 5: 609-616.
24. Fitzgerald RC und Caldas C. 2004. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut*, 53 (6): 775–778.

25. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell YWG, Stacey AR, Wald N, Sitas F. 1991. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Br Med J* 302:1302–1305.
26. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K et al. 1997. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*, 8: 163-168.
27. Globler GA, Cantrell EG, Doll R, Peto R. 1971. Interaction between ABO and rhesus blood groups, the site of origin of gastric cancers, and the age and sex of the patient. *Gut*, 12: 570-3.
28. Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. 2009. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol*, 7: 5.
29. González CA, Sanz JM, Marcos G, Pita S, Brullet E, Saigi E, Badia A, Riboli E. 1991. Dietary factors and stomach cancer in Spain: a multi-center case-control study. *Int J Cancer*, 49: 513-519.
30. Goseki N, Takizawa T, Koike M. 1992. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut*, 33: 606-612.
31. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD et al. 1982. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology*, 82 (2): 228-231.
32. Hanazaki K, Sodeyama H, Mochizuki Y, Igarashi J, Yokoyama S, Sode Y, Wakabayashi M, Kawamura N, Miyazaki T. 2001. Palliative gastrectomy for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 48 (37): 285-9.

33. Hansson LE, Baron J, Nyren O, Bergstrom R, Wolk A, Adami HO. 1994. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer*, 57: 26-31.
34. Hartgrink HH, Putter H, Klein-Kranenbarg E et al. 2002. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg*, 89: 1438–1443.
35. Haugstvedt T, Visite A, Eide GE, Søreide O. 1989. The survival benefit of resection in patients with advanced stomach cancer: the Norwegian multicenter experience. Norwegian Stomach Cancer Trial. *World J Surg*, 13 (5): 617-21; discussion 621-2.
36. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. 2001. Gastric cancer and Helicobacter pylori: A combined analysis of 12 case-control studies nested within prospective studies. *Gut*, 49: 347–353.
37. Helmer F. 1982. Der Einfluss Theodor Billroths auf die heutige Abdominalchirurgie. *Zentralbl Chir*, 107 (22): 1469-1480.
38. Herold G und Mitarbeiter. 2010. Innere Medizin – Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Verlag: Gerd Herold, 435.
39. Hirner A, Weise K. 2008. Chirurgie – Schnitt für Schnitt. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 498-499.
40. Hsing AW et al. 1993. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer*, 71: 745-750.
41. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. 1998. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*, 114: 1169-1179.

42. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. 2003. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*, 125: 1636–1644.
43. Hünnerbein M, Rau B, Hohenberger P, Schlag PM. 2001. Zum Stellenwert der laparoskopischen Sonographie für das Staging gastrointestinaler Tumoren. *Chirurg*, 72: 914-919.
44. Hünnerbein M, Schlag PM. 2008. Chirurgisches Tumorstaging. In: Gnant M, Schlag PM, Hrsg. *Chirurgische Onkologie, Strategien und Standards für die Praxis*. Wien, New York: Springer Verlag, 7-12.
45. Inoue M, Tsugane S. 2005. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J*, 81: 419-424.
46. International Agency for Research on Cancer. 1994. Schistosomes, Liver Flukes, and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 61: 1-241.
47. Kanemitsu Y, Kondo H, Katai H, Nakayama H, Asamura H, Tsuchiya R, Naruke T. 1998. Surgical resection of pulmonary metastases from gastric cancer. *J Surg Oncol*, 69 (3): 147-50.
48. Kaplan EL, Meier P. 1958. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282): 457–481.
49. Kotan Ç., Kisli E., Sönmez R., Cikman O., Arslan M. et al. 2005. Noncurative Total Gastrectomy and Oesophagogastrectomy in the Treatment of Advanced Gastric Carcinoma in a Country with High Incidence. *Acta chir belg*, 105: 519-522.
50. Kranenbarg EK, van de Velde CJ. 1998. Gastric cancer in the elderly. *Eur J Surg Oncol*, 24: 384-390.

51. Kujath R, Eckmann C, Broll R, Woltmann A. 1995. Das Magenstumpfkarcinom. *Langenbecks Arch Chir*, 380: 108-114.
52. Kunisaki C, Makino H, Takagawa R et al. 2008. Impact of palliative gastrectomy in patients with incurable advanced gastric cancer. *Anticancer Res*, 28: 1309-1315.
53. Kusamura S, Dominique E, Baratti D, et al. 2008. Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Onco*, 98: 247-252.
54. Lai IR, Lee WJ, Huang MT, Lin HH. 2002. Comparison of serum CA 72-4, CEA, TPA, CA 19-9 und CA 125 levels in gastric cancer patients a correlation with recurrence. *Hepatogastroenterology*, 49: 1157-1160.
55. Laurén P. 1965. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 64: 31-39.
56. Lawrence W, McNeer G. 1958. The effectiveness of surgery for palliation of incurable gastric cancer. *Cancer*, 11 (1): 28–32.
57. Lee SS, Lee JL, Ryu MH et al. 2007. Combination chemotherapy with capecitabine (X) and cisplatin (P) as first line treatment in advanced gastric cancer: Experience of 223 patients with prognostic factor analysis. *Jpn J Clin Oncol*, 37 (1): 30-7.
58. Lehnert T, Rudek B, Golling M. 2004. In: Meyer HJ, Wilke H, Buhr HJ, Hrsg. *Management des Ösophagus- und Magenkarzinoms, Ein Leitfaden für die Praxis*. Berlin: Springer Verlag, 419-420.
59. Lim S, Muhs BE, Marcus SG et al. 2007. Results following resection for stage IVgastric cancer; are better outcomes observed in selected patient subgroups? *J Surg Oncol*, 95: 118–122.

60. Lin SZ, Tong HF, You T et al. 2008. Palliative gastrectomy and chemotherapy for stage four gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 134: 187–192.
61. Louvet C, Andre T, Tigaud JM et al. 2002. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol*, 20: 4543-4548.
62. Mantel N, Haenszel W. 1959. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 22: 719-748.
63. Medina-Franco H, Contreras-Saldivar A, Ramos-De La Medina A et al. 2004. Surgery for stage-4 gastric cancer. *Am J Surg*, 187: 543–546.
64. Meijer S, De Bakker OJ, Hoitsma HF. 1983. Palliative resection in gastric cancer. *J Surg Oncol*, 23: 77–80.
65. Meyer HJ, Öfner D. 2008. Magenkarzinom. In: Gnant M, Schlag PM, Hrsg. *Chirurgische Onkologie, Strategien und Standards für die Praxis*. Erstauflage. Wien, New York: Springer Verlag, 173-184.
66. Meyer HJ, Sauer P. 2009. Postoperative Probleme nach Magenresektion oder Gastrektomie und Pankreasresektion. *Diagnostik, Therapie und Prävention von Sekundärkrankheiten*. Springer Verlag. *Gastroenterologie*, 4: 437-445.
67. Meyer L., Steinert R., Nowak L. et al. 2005. Prospektive Multizenterstudie zur Chirurgie des Magenkarzinoms - Ein Beitrag zur klinischen Versorgungsforschung. *Zentralbl Chir*, 130 (2): 97-105.
68. Meyers Konversations-Lexikon 1888. Verlag des Bibliographischen Instituts, Leipzig und Wien, 4. Auflage, 1885-1892. 11. Band: Luzula - Nathanael, 69.
69. Miner TJ, Jaques DP, Karpeh MS et al. 2004. Defining palliative surgery in patients receiving noncurative resections for gastric cancer. *J Am Coll Surg*, 198: 1013–1021.



70. Ming SC. 1977. Gastric carcinoma – a pathobiological classification. *Cancer*, 39: 2475–2485.
71. Mizutani S, Shioya T, Maejima K et al. 2007. Significance of gastrectomy as palliative surgery for gastric carcinoma with pyloric stenosis. *J Nippon Med Sch*, 74: 241–245.
72. Möhler MH, Eimermacher A, Siebler J, Hoehler T, wein A et al. 2005. Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 92: 2122 – 2128.
73. Monson JRT, Donohue JH, McIlrath DC et al. 1991. Total gastrectomy for advanced cancer: a worthwhile palliative procedure. *Cancer*, 68: 1863–8.
74. Müller M und Mitarbeiter. 2005. *Chirurgie für Studium und Praxis*. 8. Auflage, Jahrgang 2006/2007. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, 168.
75. Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H. 2007. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, 10: 29-34.
76. Nazli O, Yaman I, Tansug D et al. 2007. Palliative surgery for advanced stage (stage-4) gastric adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*, 54: 298–303.
77. Ngoan LT, Mizoue T, Fujino Y. 2002. Dietary factors and stomach cancer mortality. *Br J Cancer*, 87: 37-42.
78. Nollau P, Mann K, Wagener C. 2006. Tumormarker. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. *Kompndium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie*. 4. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag, 499-522.

79. Nomura A, Grove J, Stemmermann G, Severson R. 1990. A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes and alcohol consumption. *Cancer Res*, 50: 627-631.
80. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou Ph, Kato I, Perez G I, Blaser MJ. 1991. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med*, 325 (16): 1132–6.
81. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. 2006. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. *Int J Surg Pathol*, 14 (1): 21-33.
82. Onate-Ocana LF, Mendez-Cruz G, Hernandez-Ramos R et al. 2007. Experience of surgical morbidity after palliative surgery in patients with gastric carcinoma. *Gastric Cancer*, 10: 215–220.
83. Oota K, Sobin LH, Hrsg. 1977. Histological typing of gastric and oesophageal tumours. *International Histological Classification of Tumours*, No. 18. Geneva: WHO, 46.
84. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (2009). <http://www.cebm.net/?o=1025>, aufgerufen am 05. Juni 2011.
85. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen D, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N, Sibley RK. 1991. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 325: 1127–1131.
86. Posner MR, Mayer RJ. 1994. The use of serologic tumor markers in gastrointestinal malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am*, 8: 533-553.
87. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P et al. 1995. Randomized comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer*, 71: 587-591.

88. Rau B, Kandioler D und Stamatis G. 2008. Lungenmetastasen. In: Gnant M und Schlag PM, Hrsg. Chirurgische Onkologie, Strategien und Standards für die Praxis. Wien, New York: Springer Verlag, 133-143.
89. Robert Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Hrsg. 2010. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. Berlin: Robert Koch Institut, 7. Ausgabe, 13, 32, 33.
90. Roukos DH, Hottenrott C, Baltogiannis G, Casiounis D. 2000. Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer Treat Rev*, 26 (4): 243-255.
91. Sharara AI, Abdul-Baki H, ElHajj I, Kreidieh N, Kfoury Baz EM. 2006. Association of gastroduodenal disease phenotype with ABO blood group and *Helicobacter pylori* virulence-specific serotypes. *Dig Liver Dis*, 38 (11): 829-33.
92. Saidi RF, ReMine SG, Dudrick PS et al. 2006. Is there a role for palliative gastrectomy in patients with stage four gastric cancer? *World J Surg*, 30: 21–27.
93. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF et al. 2010. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol*, 28 (35): 5210-8.
94. Schumpelick V, Schreiber HW. 1985. Entwicklung der Chirurgie des Magenkarzinoms. In: Bünte H, Hrsg. Aktuelle Therapie des Magenkarzinoms. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2. Aufl, 33-46.
95. Sendler A, Böttcher K, Siewert JR. 1997. Prognosefaktoren beim Magenkarzinom. *Dtsch Med Wschr*, 122: 794-800.

96. Siewert JR, Sendler A, Lordick F. 2007. Magenkarzinom. In: Siewert JR, Rothmund M und Schumpelick V, Hrsg. Praxis der Viszeralchirurgie. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 445-481.
97. Siewert JR, Hrsg. 2006. Chirurgie. 8. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag, 567-598.
98. Sinn HP, Hermanek P, Wagner G, Wittekind Ch. 2003. Deutsche Krebsgesellschaft, Hrsg. Organspezifische Tumordokumentation. 3. Auflage, Internetfassung ([http://www.krebsgesellschaft.de/download/1.\\_grunddaten\\_fuer\\_therapiestudien\\_g\\_aktual.\\_3-2.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/1._grunddaten_fuer_therapiestudien_g_aktual._3-2.pdf)) , C17.37, aufgerufen am 09.10.2011.
99. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. 2009. TNM classification of malignant tumours. 7<sup>th</sup> ed. New York, Wiley&Sons.
100. Statistisches Bundesamt 2009, Pressemitteilung Nr. 364 vom 24.09.2009
101. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, Rao S, Tebbutt N et al. 2005. Report of two protocol planned interim analyses in a randomized multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. Br J Cancer, 92 (11): 1976-83.
102. Tanih NF, Ndip LM, Clarke AM, Ndip RN. 2010. An overview of pathogenesis and epidemiology of Helicobacter pylori infection. African Journal of Microbiology Research, 4 (6): 426-436.
103. The EUROGAST Study Group. 1993. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Lancet, 341: 1359-62.
104. Trédaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. 1997. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. Int J Cancer, 72:565-573.

105. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S. 2001. Helicobacter pylori Infection and the Development of Gastric Cancer. N Engl J Med, 345: 784-789.
106. UICC Background of TNM  
[http://www.uicc.org/index.php?option=com\\_content&task=view&id=14297&Itemid=429](http://www.uicc.org/index.php?option=com_content&task=view&id=14297&Itemid=429), aufgerufen am 15.03.2010
107. U.S. CENSUS BUREAU (2002) The Asian Population: 2000 - U.S. Department of Commerce Economics and Statistics Administration, <http://www.census.gov/prod/2002pubs/c2kbr01-16.pdf>, aufgerufen am 05. Juni 2011)
108. Vanhöfer U, Rougier P, Wilke H et al. 2000. Final results of a randomized phase III trial of sequential highdose methotrexate, fluorouracil and doxorubicin versus etoposide, leucovorin and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol, 18: 2648-2467.
109. Wagner A, Grothe W, Haerting J et al. 2006. Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Aggregate Data. Journal of Clinical Oncology, 24 (18): 2903-2909.
110. Wagner AD, Stahl M. 2008. Möglichkeiten der systemischen Therapie in metastasierten Stadien des Magenkarzinoms. Der Onkologe, 14: 381-388.
111. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J et al. 1993. Cancer of the stomach: A patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg, 218 (5): 583-592.
112. Wang et al. 2002. Benefits of Palliative Surgery for Far-Advanced Gastric Cancer. Chang Gung Med J, 25 (12): 792-802.

113. Webb PM, Bates CJ, Palli D, Forman D, The EUROGAST Study Group. 1997. Gastric cancer, gastritis and plasma vitamin c: results from an international correlation and cross-sectional study. *Int. J. Cancer*, 73: 684–689.
114. Wilke H, Korn M, Köhne C et al. 1996. Phase II results of weekly infusional high-dose FU plus folinic acid and biweekly cisplatin for advanced gastric cancer. *Ann Oncol*, 7 (5): 46.
115. Wilke H, Stahl M, Fink U et al. 1995. Preoperative chemotherapy of unresectable gastric cancer. *World J Surg*, 19: 210-215.
116. Wilke H, Stahl M, Meyer HJ, Arnold D. 2006. Magenkarzinom. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K, Hrsg. *Kompendium Internistische Onkologie, Standards in Diagnostik und Therapie*. 4. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag, 3737-3768.
117. Wilke H, Stahl M. 2009. Therapie beim Magenkarzinom. Aus onkologischer Sicht. *Chirurg*, 80: 1023-1027.
118. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F, Hrsg. 2002. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 59-62.
119. Wöhrer SS, Raderer M, Hejna M. 2004. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 15 (11): 1585-95.
120. Woodward M, Tunstall-Pedoe H, McColl K. 2001. Helicobacter pylori infection reduces systemic availability of dietary vitamin c. *European J of Gastroenterology and Hepatology*, 13: 233-237.
121. World Health Organisation, <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>, aufgerufen am 04. Juni 2011.
122. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. 2010. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer*, 102 (2): 237-42.

123. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ et al. 2011. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*, 18 (6): 1575–1581.
124. Ye W, Nyrén O. 2003. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. *Gut*, 52: 938-941.
125. Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C, Fante R, Sassatelli R, Cannizzo G, Carriero A, Ponz de Leon M. 1990. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer*. 66 (9): 2047-51.
126. Zhang JZ, Lu HS, Huang CM, Wu XY, Wang C et al. 2011. Outcome of palliative total gastrectomy for stage IV proximal gastric cancer. *Am J Surg*, 202 (1): 91-6.
127. Zittel TT, Maier GW, Starlinger M, Becker HD. 1997. Calcium- und Knochenstoffwechsel nach Gastrektomie. Springer Verlag. *Chirurg*, 68: 784–788.

## 8. Anhang

### 7.1. Patientendaten

Es werden im Folgenden die Daten des Gesamt-, des Studien- und des Vergleichskollektives in tabellarischer Form dargestellt.

#### Patientencharakteristika und tumorbezogene Daten des Gesamtkollektives

(n = 109 Patienten)

Nicht-kurativ intendierte, elektive Operation (Studiengruppe)	45 Patienten (41%)
Behandlung nach etabliertem palliativem Konzept (Vergleichsgruppe)	64 Patienten (59%)
gesamt	109 Patienten (100%)
Verhältnis Studiengruppe : Gesamtgruppe 1 : 1,4	

Altersverteilung der gesamten Patientenpopulation:

Alter	Anzahl Patienten	relative Häufigkeit
< 70 Jahre	45	41%
> 70 Jahre	64	59%

jüngster Pat. 24 J., ältester Pat. 92 J.

medianes Alter  $\approx$  64 Jahre



## Patientencharakteristika und tumorbezogene Daten des Studienkollektives

(n = 45 Patienten)

<b>Gesamtzahl</b>	45	
<b>Geschlecht</b>		
männlich	31	
weiblich	14	
<b>Alter</b>		
Median	60	
Mittelwert	59	
Schwankung	24-87	
< 70 Jahre	31	
Frauen	9	
Männer	22	
> 70 Jahre	14	
Frauen	5	
Männer	9	
Anzahl lebender Patienten	10	(„zensierte Fälle“)
Anzahl verstorbener Patienten	35	
<b>Überlebenszeit (in Monaten)</b>		
Summe	993	
Median	13	
Mittelwert	22,07	
Varianz	611,88	
Standardabweichung	24,74	
Schwankung	0-121	

Art der chirurgischen Therapie	Anzahl der Patienten	relative Häufigkeit in %
Gastrektomie	21	47
erweiterte Gastrektomie	11	24
distale Gastrektomie	6	13
proximale Gastrektomie	7	16

Tumorlokalisation	Anzahl der Patienten	relative Häufigkeit in %
Kardia	18	40
Fundus	2	4
Korpus	8	18
Antrum	15	33
Stumpf	2	4

T-Status	Anzahl der Patienten	relative Häufigkeit in %
nicht klassifiziert	3	7
T <sub>1</sub>	0	0
T <sub>2x</sub>	5	11
T <sub>2a</sub>	2	4
T <sub>2b</sub>	7	16
T <sub>3</sub>	14	31
T <sub>4</sub>	14	31

N-Status	Anzahl der Patienten	relative Häufigkeit in %
nicht klassifiziert	7	13
N <sub>1</sub>	11	27
N <sub>2</sub>	15	33
N <sub>3</sub>	12	27

Tumorstadium nach UICC	Anzahl der Patienten	relative Häufigkeit in %
II	2	4
IIIA	1	2
IIIB	1	2
IV	41	91

Grading	Anzahl der Patienten	relative Häufigkeit in %
G1	1	2
G2	6	13
G3	36	80
G4	2	4

Metastasierungslokalisation		Anzahl der Patienten	relative Häufigkeit in %
Peritonealmetastasen, davon		20	44
	Peritonealmetastasen und hepatische Metastasen	4	9
	Peritonealmetastasen und weitere Metastasen	3	7
hepatische Metastasen, davon		16	36
	hepatische Metastasen und Peritonealmetastasen	4	9
	hepatische Metastasen und weitere Metastasen	0	0
weitere Metastasen, davon		6	13
	weitere Metastasen und Peritonealmetastasen	3	7
	weitere Metastasen und hepatische Metastasen	0	0
keine Metastasen nachgewiesen		8	18

Einteilung nach Lauren:	Anzahl der Patienten	relative Häufigkeit in %
intestinaler Typ	21	47
diffuser Typ	23	51
Mischtyp	1	2

Verteilung der Chemotherapieregime					
neoadjuvant		adjuvant		neoadjuvant + adjuvant (perioperativ)	
FOLFOX	2	FOLFOX	1	FOLFOX	1
				FOLFOX (+ECF)	1
PLF	2	PLF	3	PLF	1
ECF	8	ECF	12	ECF	4
FLO	2	FLO	2	FLO	2
		ELF	3	ELF	---
		Docetaxel	1	(ECF +) Docetaxel	1
		Flot	1	Flot	---

#### Patientencharakteristika und tumorbezogene Daten des Vergleichskollektives

(n = 64 Patienten)

<b>Gesamtzahl</b>	64
<b>Geschlecht</b>	
männlich	33
weiblich	31
<b>Alter</b>	
Median	67
Mittelwert	67
Schwankung	32-92
< 70 Jahre	36
Frauen	12
Männer	24
> 70 Jahre	28
Frauen	19
Männer	9

Anzahl lebender Patienten	6
Anzahl verstorbener Patienten	58

### **Überlebenszeit (in Monaten)**

Summe	478
Median	5
Mittelwert	7,47
Varianz	45,17
Standardabweichung	6,72
Schwankung	1-31

Art der Therapie		Anzahl der Patienten	relative Häufigkeit in %
nicht-chirurgische Therapie		36	56
chirurgische Therapie, davon		28 s.o.	44
	explorative Laparotomie	11	39
	Gastroenterostomie	12	43
	Ileosigmoideostomie	1	4
	Ileotransversostomie	1	4
	Notfallresektion	3	11

## 7.2. Überlebenstabellen

### Studiengruppe

	Zeit	Status	kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
1	,000	1	.	.	1	44
2	,000	1	0,956	0,031	2	43
3	3,000	1	.	.	3	42
4	3,000	1	0,911	0,042	4	41
5	5,000	1	0,889	0,047	5	40
6	6,000	1	.	.	6	39
7	6,000	1	0,844	0,054	7	38
8	7,000	1	.	.	8	37
9	7,000	1	0,800	0,060	9	36
10	8,000	1	.	.	10	35
11	8,000	1	.	.	11	34
12	8,000	1	0,733	0,066	12	33
13	9,000	1	.	.	13	32
14	9,000	1	.	.	14	31
15	9,000	1	0,667	0,070	15	30
16	10,000	1	.	.	16	29
17	10,000	1	.	.	17	28
18	10,000	1	0,600	0,073	18	27
19	11,000	1	.	.	19	26
20	11,000	1	0,556	0,074	20	25
21	11,000	0	.	.	20	24
22	12,000	0	.	.	20	23
23	13,000	1	0,531	0,075	21	22
24	13,000	0	.	.	21	21
25	15,000	1	.	.	22	20
26	15,000	1	0,481	0,076	23	19
27	16,000	1	0,455	0,076	24	18
28	17,000	1	0,430	0,076	25	17
29	19,000	1	0,405	0,075	26	16
30	20,000	1	0,380	0,075	27	15
31	20,000	0	.	.	27	14
32	23,000	1	0,352	0,074	28	13
33	25,000	1	.	.	29	12
34	25,000	1	0,298	0,072	30	11
35	26,000	1	0,271	0,070	31	10
36	27,000	0	.	.	31	9
37	30,000	1	0,241	0,069	32	8
38	34,000	1	0,211	0,066	33	7
39	41,000	0	.	.	33	6
40	48,000	1	0,176	0,064	34	5
41	50,000	0	.	.	34	4

42	58,000	0	.	.	34	3
43	84,000	1	0,117	0,064	35	2
44	90,000	0	.	.	35	1
45	121,000	0	.	.	35	0

*Vergleichsgruppe*

	Zeit	Status	kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
	Schätzer	Standard- fehler	Schätzer	Standard - fehler	Schätzer	Standardfehler
1	1,000	1	.	.	1	63
2	1,000	1	.	.	2	62
3	1,000	1	.	.	3	61
4	1,000	1	.	.	4	60
5	1,000	1	.	.	5	59
6	1,000	1	0,906	0,036	6	58
7	2,000	1	.	.	7	57
8	2,000	1	.	.	8	56
9	2,000	1	.	.	9	55
10	2,000	1	.	.	10	54
11	2,000	1	.	.	11	53
12	2,000	1	.	.	12	52
13	2,000	1	.	.	13	51
14	2,000	1	0,781	0,052	14	50
15	3,000	1	.	.	15	49
16	3,000	1	.	.	16	48
17	3,000	1	.	.	17	47
18	3,000	1	.	.	18	46
19	3,000	1	.	.	19	45
20	3,000	1	.	.	20	44
21	3,000	1	.	.	21	43
22	3,000	1	.	.	22	42
23	3,000	1	.	.	23	41
24	3,000	1	0,625	0,061	24	40
25	4,000	1	.	.	25	39
26	4,000	1	.	.	26	38
27	4,000	1	.	.	27	37
28	4,000	1	0,563	0,062	28	36
29	5,000	1	.	.	29	35
30	5,000	1	.	.	30	34
31	5,000	1	.	.	31	33
32	5,000	1	.	.	32	32
33	5,000	1	0,484	0,062	33	31
34	5,000	0	.	.	33	30
35	6,000	1	.	.	34	29
36	6,000	1	.	.	35	28
37	6,000	1	.	.	36	27
38	6,000	1	.	.	37	26



39	6,000	1	0,404	0,062	38	25
40	7,000	1	.	.	39	24
41	7,000	1	.	.	40	23
42	7,000	1	0,355	0,060	41	22
43	7,000	0	.	.	41	21
44	8,000	1	.	.	42	20
45	8,000	1	0,321	0,059	43	19
46	9,000	1	0,304	0,058	44	18
47	10,000	1	0,288	0,057	45	17
48	11,000	1	0,271	0,057	46	16
49	12,000	1	.	.	47	15
50	12,000	1	.	.	48	14
51	12,000	1	0,220	0,053	49	13
52	13,000	1	.	.	50	12
53	13,000	1	.	.	51	11
54	13,000	1	0,169	0,048	52	10
55	13,000	0	.	.	52	9
56	16,000	1	.	.	53	8
57	16,000	1	0,132	0,044	54	7
58	16,000	0	.	.	54	6
59	17,000	1	0,110	0,042	55	5
60	20,000	1	0,088	0,039	56	4
61	21,000	0	.	.	56	3
62	25,000	1	0,058	0,035	57	2
63	26,000	1	0,029	0,027	58	1
64	31,000	0	.	.	58	0

## *Danksagung*

Zu Beginn möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. Utz Settmacher, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die Überlassung des Themas bedanken.

Bedanken möchte ich mich ganz besonders bei meinem Doktorvater, Herrn Dr. Yves Dittmar, der mich während der gesamten Arbeit sehr gut betreut und motiviert hat. Einen herzlichen Dank auch für die Hilfe und Unterstützung bei den Korrekturen und der Durchsicht der Arbeit.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, Geschwistern und Großeltern, die mir immer Rückhalt gegeben haben und ohne die mein Medizinstudium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.

Zu guter Letzt möchte ich mich gerne bei einem weiteren Menschen bedanken, der namentlich nicht genannt werden will, mir aber zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand und daher an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben soll.

## *Ehrenwörtliche Erklärung*

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Dr. Yves Dittmar,
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
- dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Köln, 15.01.2012

Janine Probst